

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-5

## Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия

О.Ф. Серова<sup>1</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>2</sup>, Е.И. Боровкова<sup>2</sup>, А.В. Чархифалакян<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>АО «ЕМЦ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В связи со смещением деторождения на четвертую декаду жизни возрастает вероятность выявления рака эндометрия (РЭ) у пациенток, не успевших реализовать свои репродуктивные планы. При выявлении онкологического заболевания у пациенток репродуктивного возраста и желании в будущем реализовать свою детородную функцию такая опция должна быть рассмотрена на этапе планирования лечения. Обсуждение вопроса допустимости и безопасности консервативного лечения РЭ является крайне актуальным в сложившихся демографических условиях. В статье рассмотрены алгоритм принятия решения о возможности проведения консервативного лечения при выявлении онкологического заболевания у пациентки репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией, а также алгоритм действий при принятии такого решения, приведены данные о частоте наступления беременности у пациенток после консервативного лечения РЭ. Накопленный опыт свидетельствует о том, что медикаментозное лечение атипической гиперплазии и начального РЭ эффективно, а при условии последующего наступления беременности не усугубляет онкологический прогноз.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак эндометрия, рак матки, атипическая гиперплазия, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, консервативное лечение.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Серова О.Ф., Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Чархифалакян А.В. Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):352–361. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-5.

## Possibilities of preserving reproductive function in female patients with atypical hyperplasia and endometrial cancer at an early stage

O.F. Serova<sup>1</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>2</sup>, E.I. Borovkova<sup>2</sup>, A.V. Charkhifalakyanyan<sup>3</sup><sup>1</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>European Medical Center, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Due to the childbearing shift to the fourth decade of life, the probability of detecting endometrial cancer (EC) in female patients who did not have time to realize their reproductive life plan increases. If cancer is detected in female patients of reproductive age and they want to realize their fertility in the future, this option should be considered at the stage of treatment planning. Discussion concerning the admissibility and safety of conservative EC treatment is extremely relevant in the current demographic conditions. The article considers the decision-making algorithm on the conservative therapy indication in the cancer manifestation in a female patient of reproductive age with unrealized fertility, as well as the protocol when making such a decision. Data on the frequency of pregnancy in female patients after conservative treatment of EC are given. The accumulated experience showed that drug treatment of atypical hyperplasia and initial EC is effective, and upon condition of subsequent pregnancy does not aggravate the oncological prognosis.

**KEYWORDS:** endometrial cancer, uterine cancer, atypical hyperplasia, pregnancy, assisted reproductive technologies, conservative therapy.

**FOR CITATION:** Serova O.F., Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Charkhifalakyanyan A.V. Possibilities of preserving reproductive function in female patients with atypical hyperplasia and endometrial cancer at an early stage. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):352–361 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-5.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак матки является наиболее распространенным гинекологическим раком в странах с высоким уровнем жизни [1–6]. В России его частота составляет 8% [1, 2]. Ежегодно в мире выявляют примерно 382 069 новых случаев болезни и 42 000 женщин умирают от нее. Пик заболеваемости приходится на возраст 65–69 лет и со-

ставляет 68,7 случая на 100 000 женщин. У 20–25% пациенток рак эндометрия (РЭ) диагностируют в возрасте до 45 лет, у 5% — до 40 лет [7]. Согласно результатам обзора европейского и американского реестров опухолей за 18-летний период частота РЭ у пациенток в возрасте до 40 лет составляет 4,5% [8], из них до 70% — нерожавшие женщины [9].

## Возможности консервативного лечения РЭ

В связи со смещением деторождения на четвертую декаду жизни вероятность выявления РЭ у пациенток, не успешных реализовать свои репродуктивные планы, возрастает.

Согласно современным представлениям при выявлении онкологического заболевания у пациенток репродуктивного возраста и желании в будущем реализовать свою детородную функцию такая опция должна быть рассмотрена на этапе планирования лечения [10–13].

Обсуждение вопроса о допустимости и безопасности консервативного лечения РЭ крайне актуально в сложившихся демографических условиях. Оптимальными кандидатами для консервативного лечения РЭ являются пациентки с высокодифференцированной (G1) аденокарциномой эндометрия, РЭ I типа, опухолью, ограниченной эндометрием, стадия IA, с отсутствием противопоказаний к гормональной терапии, информированные о нестандартном подходе к терапии и рисках рецидивирующего и/или персистирующего рака [14].

При развитии РЭ II типа или наследственных формах органосохраняющий подход и сохранение фертильности нецелесообразны в связи с иным патогенезом развития болезни и отсутствием чувствительности опухоли к прогестерону [15].

На рисунке 1 отображен алгоритм принятия решения при выявлении онкологического заболевания у пациентки репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией [16].

## ВАРИАНТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЭ

Стандартное лечение РЭ включает тотальную гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с лимфаденэктомией или без таковой [17]. Консервативные подходы включают лечение пероральными прогестинами (медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола аце-

тат (МА)), аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГтРГ) и внутриматочным средством (ВМС), высвобождающим левоноргестрел (табл. 1) [18].

Терапия прогестинами является основной при консервативной тактике.

K. Ushijima et al. [19] представили обобщенные результаты проспективного многоцентрового исследования II фазы, метаанализа наблюдательных ретроспективных исследований и тематических отчетов. Было показано, что минимально эффективной дозой МПА являются 10 мг, для МА — 160 мг, а непрерывный режим предпочтительней циклического.

В метаанализе 25 наблюдательных когортных исследований, включивших 445 пациенток с ранней стадией РЭ и пероральной терапией прогестинами, регресс заболевания достигнут у 82,4%, а рецидивы отмечены у 25%. Беременность наступила у 56 (53,1%) из 129 женщин [20]. Полный регресс при пероральном введении гестагенов достигается у 80% больных [21].

В настоящее время при гормонотерапии рака тела матки в России используются 3 группы препаратов: гестагены (17 $\alpha$ -оксипрогестерон капронат, МПА), антиэстрогены (тамоксифен) и аГтРГ. В последнее десятилетие активно используются комбинации препаратов аГтРГ с ВМС, высвобождающим левоноргестрел [10, 12].

Опубликованные данные показывают, что минимальное время до получения гистологического ответа составляет 3,6 мес. [22]. Порядка 62–75% женщин с высокодифференцированной аденокарциномой хорошо отвечают на лечение в течение 3–9 мес. с сохранением стойкого длительного эффекта [23].

Метаанализ 34 исследований (408 пациенток с РЭ I стадии) консервативного лечения РЭ прогестинами продемонстрировал достаточно высокую эффективность. Полный регресс опухоли был достигнут у 76% пациенток, рецидивы зафиксированы у 41%. При рецидиве РЭ II стадия была диагностирована у 1,8% пациенток [24].

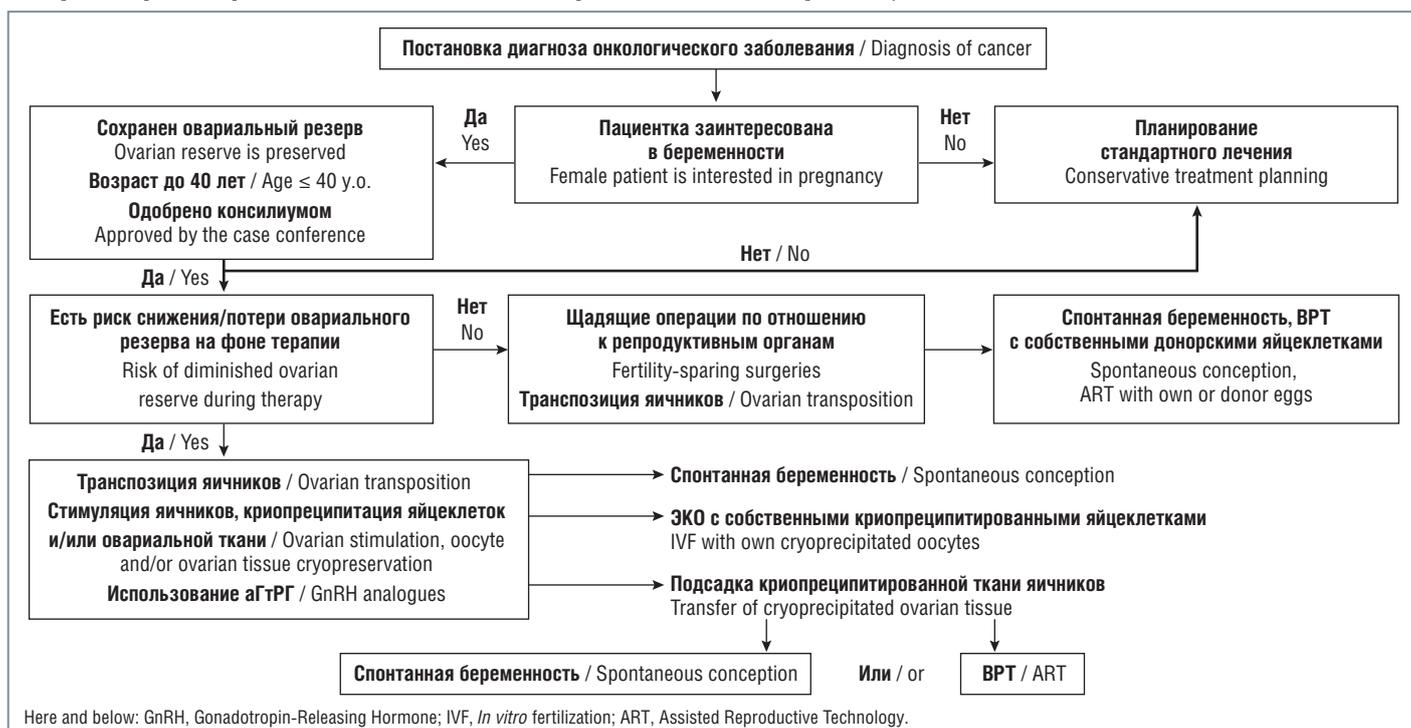


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о возможности проведения консервативного лечения [16]

Fig. 1. Decision-making algorithm concerning conservative treatment [16]

**Таблица 1.** Препараты для консервативного лечения РЭ**Table 1.** Conservative treatment drugs in EC

| Лекарственное средство / Medicinal product                                  | Доза, путь введения и длительность терапии / Dose, administration route and therapy duration                             |
|---|--|
| МПА / MPA   | 10–20 мг в день внутрь, 12–14 дней в цикле / 10–20 mg per os daily, 12–14 days in a cycle                                |
| Депо МПА / Depot MPA  | 150 мг в/м, каждые 3 мес. / 150 mg i.m., every 3 months  |
| Микронизированный прогестерон вагинально<br>Progesterone micronized vaginal | 100–200 мг вагинально, непрерывно или 12–14 дней в месяц<br>100–200 mg per vaginam, continuously or 12–14 days per month |
| МА / Megestrol acetate  | 40–200 мг/сут внутрь / 40–200 mg per os daily  |
| ВМС, высвобождающее левоноргестрел / LNG IUD                                | 1 год – 5 лет / 1 – 5 years  |

**Note.** Here and below: EC, endometrial cancer; MPA, medroxyprogesterone acetate; MA, megestrol acetate; LNG IUD, levonorgestrel intrauterine device.

Продолжаются дискуссии относительно выбора дозы и длительности лечения. Для МПА эффективность доказана при дозах от 2,5 до 1500 мг/сут. Интересные результаты получены в многоцентровом проспективном исследовании II фазы, включившем 22 пациентки с РЭ с предполагаемой инвазией в миометрий <50%. Все женщины получали МПА по 600 мг 1 р/сут в течение 26 нед. Полный терапевтический ответ, определяемый как отсутствие гиперплазии и раковых клеток, был получен у 56% пациенток, у 32% выявлен частичный ответ. Рецидивы наблюдались у 47% в течение периода от 7 до 36 мес. [19].

Существует мало данных, которыми можно руководствоваться при выборе дозы МА в терапии РЭ. Выбор лечебной дозы основан на необходимости сбалансировать эффективность с токсичностью, поскольку перорально вводимые прогестины имеют потенциальные побочные эффекты: образование тромбов, изменение настроения, головные боли, увеличение массы тела, болезненность и нагноение молочных желез [19].

В проспективном рандомизированном исследовании пациенток с прогрессирующим или рецидивирующим РЭ, получавших МПА, низкая доза (200 мг/сут) показала большую эффективность, чем высокая (1000 мг/сут) [25].

Эффективность терапии гестагенами обусловлена наличием рецепторов к прогестерону, которые сохраняются только в высококодифференцированных типах РЭ. Лучший ответ на терапию можно ожидать у более молодых пациенток при наличии предшествующей беременности и отсутствии бесплодия [26]. Косвенным маркером эффективности и достижения желаемых результатов на фоне лечения является толщина эндометрия по данным УЗИ. Более тонкий эндометрий (до 6,5 мм) через 8 нед. лечения ассоциирован с лучшими показателями, нежели более толстый эндометрий (14,7 мм) (73% против 25%) [19].

Продолжительность терапии определяется индивидуально. Среднее время до получения полного ответа составляет от 8 нед. до 9 мес. [19]. Вычисление среднего временного интервала от начала терапии до гистологического ответа затруднено из-за различий в дизайне и методологии представленных исследований. Чаще всего проводится повторный забор эндометрия через 3 мес.

Продолжительность эффекта от гормональной терапии неизвестна. Даже у пациенток с хорошим первоначальным ответом сохраняется значительный риск рецидива РЭ, достигающий 24–41% [26], со средним временем до рецидива от 15 до 35 мес. [27].

Эффективность монотерапии РЭ с применением ВМС, высвобождающего левоноргестрел, менее изучена, чем при лечении пероральными препаратами [28]. Преимущество ВМС, высвобождающего левоноргестрел, заключается в том, что оно не требует ежедневного введения, служит эффективным противозачаточным средством и создает стойкие концентрации левоноргестрела в эндометрии, в 100 раз превышающие таковые при применении пероральных гестагенов.

Анализ 2230 публикаций, посвященных применению пероральных и внутриматочных гестагенов с 1980 по 2009 г., показал, что ВМС, высвобождающее левоноргестрел, более эффективно в лечении атипичической гиперплазии эндометрия (90% против 69%) [19].

В проспективном наблюдательном исследовании пациенток, получавших лечение с применением как ВМС, высвобождающего левоноргестрел, так и МПА перорально, среднее время до полной ремиссии составило 10 мес. (от 3 до 35 мес.), причем у 25% полный ответ был достигнут уже через 3 мес., а у 50% — через 6 мес. [29].

Опубликованы результаты нескольких исследований, в которых пациенткам репродуктивного возраста с РЭ проводилось лечение при помощи ВМС, высвобождающего левоноргестрел. Наибольшее из них включило 190 пациенток с РЭ I–II стадии с минимальной инвазией в эндометрий. Контрольный кюретаж проводился через 0, 3 и 6 мес. Частота достижения полного ответа составила 96%, в то время как на фоне применения аГнРГ — 71–89% [30].

## РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЭ

В таблице 2 приведены данные о частоте наступления беременности и родов у пациенток после консервативного лечения РЭ по данным исследований, посвященных консервативному лечению РЭ.

Систематические обзоры опубликованных исследований показали, что средняя частота наступления беременности после терапии РЭ составляет 35% [21], а родов — от 28 [24] до 47% [68].

Наибольшее число наблюдений опубликовано J.Y. Park et al. [27] в 2012 и 2013 гг. В серии исследований сообщается о 141 пациентке с РЭ, получивших консервативное лечение, после которого беременность наступила у 73%, а роды произошли у 66% женщин.

В то же время, по данным M. Yu et al. [69], частота наступления беременности не превышает 28%, а родами заканчиваются только 12% беременностей.

**Таблица 2.** Частота наступления беременности и родов в исследованиях, посвященных консервативному лечению РЭ [31–67]  
**Table 2.** Frequency of pregnancy and childbirth in studies on conservative treatment of EC [31–67]

| Публикация<br>Publication      | Страна<br>Country | Годы<br>Years | Количество<br>пациентов<br>Number of<br>patients | Средний<br>возраст,<br>годы<br>Mean age,<br>years | Препарат, доза (мг/сут)<br>Drug, dose (mg/day)  | Длительность<br>наблюдения<br>Follow-up<br>duration | Количество (частота)<br>беременностей / родов<br>(количество детей)<br>Number (frequency)<br>of pregnancies / births<br>(number of children) |
|--------------------------------|-------------------|---------------|--|---|---|---|--|
| H. S. Hahn et al. [31]         | Корея<br>Korea    | 1996–<br>2006 | 35   | 31<br>(21–43)                                     | МПА (250–1500) и/или МА (160)<br>MPA (250–1500) and/or MA (160)   | 39 (5–108)<br>мес. / months                         | 10 / 12 детей / children   |
| M. Yu. et al. [32]             | Китай<br>China    | 2011–<br>2018 | 8  | 26<br>(22–35)                                     | МПА (160), аГТРГ, ВМС ЛНГ<br>MPA (160), GnRH agonist, LNG IUD   | 31 (21–77)<br>мес. / months                         | 5 / 5 родов / births   |
| M. Chen et al. [33]            | Китай<br>China    | 2000–<br>2011 | 53   | 20–42   | МПА (250–500), МА (60–480),<br>ВМС ЛНГ, аГТРГ / MPA (250–500),<br>MA (60–480), LNG IUD, GnRH<br>agonist | 6 (3–24)<br>мес. / months                           | 17 / 17 родов / births   |
| C. C. Gunderson et al.<br>[34] | -                 | -             | 391  | 31,7  | МПА, МА / MPA, MA   | 39<br>мес. / months                                 | 114 / 117 детей / children   |
| G. Laurelli et al. [35]        | Италия<br>Italy   | 2002–<br>2008 | 38   | 38<br>(26–40)                                     | МПА (160), ВМС ЛНГ<br>MPA (160), LNG IUD  | 40 (13–79)<br>мес. / months                         | 3 / 1 ребенок / child  |
| H. Fujiwara et al. [36]        | Япония<br>Japan   | 1987–<br>2008 | 59   | 31<br>(21–42)                                     | МПА (400–600) / MPA (400–600)   | 66<br>мес. / months                                 | 19 / 25 детей / children   |
| M. Koskas et al. [37]          | Франция<br>France | 2001–<br>2010 | 22   | 35  | МПА, МА / MPA, MA   | 39<br>мес. / months                                 | 10 / 8 родов / births  |
| D. Y. Cao et al. [38]          | Китай<br>China    | 1996–<br>2010 | 51   | 29  | МПА / MPA   | -   | 22 / 12 детей / children   |
| C. Ohyagi-Hara et al.<br>[39]  | Япония<br>Japan   | 2000–<br>2012 | 27   | 34,2<br>(22–44)                                   | МПА (400–600) / MPA (400–600)   | 39,2 (3,4–153,8)<br>мес. / months                   | 5 / 3 родов / births   |
| J.Y. Park et al. [40]          | Корея<br>Korea    | 1996–<br>2010 | 148  | 31,3<br>(21–40)                                   | МПА (30–1500) или МА (40–240)<br>MPA (30–1500) or MA (40–240)   | 41 (10–169)<br>мес. / months                        | 46 / 58 детей / children   |
| E. Shirali et al. [41]         | Иран<br>Iran      | 2000–<br>2011 | 16   | 32<br>(24–42)                                     | МА (160) / MA (160)   | 19 (6–44)<br>мес. / months                          | 4 / 4 родов / births   |
| H. Park et al. [42]            | Корея<br>Korea    | 2000–<br>2008 | 14   | 30<br>(21–38)                                     | МПА (250–500), МА (160–240)<br>MPA (250–500), MA (160–240)  | 18–135<br>мес. / months                             | 7 / 7 родов / births   |
| T. Perri et al. [43]           | Канада<br>Canada  | 1971–<br>2006 | 27   | До 40<br>Up to 40                                 | МПА (200), МА (320) / MPA (200),<br>MA (320)  | 60 (8–408)<br>мес. / months                         | 14 / 19 детей / children   |
| Z. Eftekhar et al. [44]        | Иран<br>Iran      | 1999–<br>2005 | 21   | 29<br>(21–45)                                     | МА (160–320) / MA (160–320)   | 42 (18–84)<br>мес. / months                         | 5 / 2 родов / births   |
| K. Ushijima et al. [19]        | Япония<br>Japan   | -             | 22   | 31,7<br>(20–39)                                   | МПА (600) / MPA (600)   | 47 (25–73)<br>мес. / months                         | 4 / 4 родов / births   |
| K. Yamazawa et al.<br>[45]     | Япония<br>Japan   | 1999–<br>2005 | 9  | 36<br>(28–40)                                     | МА (400) / MA (400)   | 39 (24–69)<br>мес. / months                         | 4 / 3 родов / births   |
| P. Dursun et al. [46]          | Турция<br>Turkey  | 1970–<br>2000 | 43   | 31<br>(23–40)                                     | МА, МПА / MA, MPA   | 49 (5–156)<br>мес. / months                         | 13 берем. / pregnancies  |
| T. Yahata et al. [47]          | Япония<br>Japan   | 1995–<br>2004 | 8  | 31,9<br>(26–37)                                   | МПА (600) / MPA (600)   | 76 (21–118)<br>мес. / months                        | 3 / 2 ребенка / children   |
| F. Falcone et al. [48]         | Италия<br>Italy   | 2001–<br>2016 | 28   | 37,5<br>(25–40)                                   | МА (160), ВМС ЛНГ<br>MA (160), LNG IUD  | 92 (6–172)<br>мес. / months                         | 15 / 13 детей / children   |
| Q. Wang et al. [49]            | Китай<br>China    | 2006–<br>2012 | 6  | 29,5<br>(25–34)                                   | МА (160) / MA (160)   | 48 (24–108)<br>мес. / months                        | 3 / 3 родов / births   |
| L. Minig et al. [50]           | Италия<br>Italy   | 1996–<br>2009 | 14   | 34<br>(22–40)                                     | ВМС ЛНГ, аГТРГ<br>LNG IUD, GnRH agonist   | 29 (4–102)<br>мес. / months                         | 11 / 7 родов / births  |
| M. Kim et al. [51]             | Корея<br>Korea    | 2008–<br>2012 | 16   | 29–40   | ВМС ЛНГ, МПА (500)<br>LNG IUD, MPA (500)  | 31 (16–50)<br>мес. / months                         | 3 / 2 ребенка / children   |
| M. Kim et al. [52]             | Корея<br>Korea    | 2008–<br>2011 | 5  | 38<br>(38–41)                                     | ВМС ЛНГ, МПА (250–500)<br>LNG IUD, MPA (250–500)  | 10 (6–16)<br>мес. / months                          | 1 / 0 родов / births   |
| P. De Marzi et al. [53]        | Италия<br>Italy   | 2010–<br>2014 | 23   | 36,5<br>(23–43)                                   | МА (160) / MA (160)   | 25 (8–37)<br>мес. / months                          | 7 / 5 родов / births   |

## Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

| Публикация<br>Publication     | Страна<br>Country  | Год<br>Year   | Количество<br>пациенток<br>Number of<br>patients | Средний<br>возраст<br>Mean age | Препарат, доза (мг/сут)<br>Drug, dose (mg/day)                        | Длительность<br>наблюдения<br>Follow-up<br>duration | Количество (частота)<br>беременностей / родов<br>(количество детей)<br>Number (frequency)<br>of pregnancies / births<br>(number of children)                 |
|-------------------------------|--------------------|---------------|--|--------------------------------|---|---|--|
| A. R. Han et al. [54]         | Корея<br>Korea     | 1997–<br>2007 | 11   | 32<br>(26–37)                  | МА 80–160, МПА 500–1000<br>MA 80–160, MPA 500–1000                    | 21 (9–51)<br>мес. / months                          | 11 ЭКО, 11 / 8 детей,<br>2 СПВ, ИЦН/<br>1 внематочная берем.<br>11 IVF, 11 / 8 children, 2 M,<br>CI, 1 ectopic pregnancy                                     |
| A. Fujimoto et al. [55]       | Япония<br>Japan    | 1999–<br>2012 | 21   | 34<br>(30–39)                  | МПА (600) / MPA (600),<br>КОК 6 мес. / COCP 6 months                  | 26 нед. – 6 мес.<br>26 weeks – 6<br>months          | 21 ЭКО, 14 берем.,<br>9 (66,7%) родов, 5 СПВ<br>21 IVF, 14 pregnancies,<br>9 (66,7%) births, 5 M   |
| A. Mitsuhashi et al.<br>[56]  | Япония<br>Japan    | 2009–<br>2017 | 63   | 35<br>(26–44)                  | МПА 400 / MPA 400,<br>Метформин 750–2250*<br>metformin 750–2250*      | 13–88 (57)<br>мес. / months                         | 31 ЭКО, 19 (61%) берем.,<br>14 (45%) родов<br>31 IVF, 19 (61%)<br>pregnancies, 14 (45%) births   |
| A. S. Chao et al.<br>[57]     | Тайвань<br>Taiwan  | 1999–<br>2005 | 50   | 32,1±4,1                       | МПА, МА / MPA, MA   | -   | 14 ЭКО, 36 спонтан-<br>ных берем. / 14 IVF, 36<br>spontaneous conceptions  |
| A. N. Simpson et al.<br>[58]  | Канада<br>Canada   | 2000–<br>2011 | 44   | 36,5<br>(26–44)                | МПА, МА / MPA, MA<br>2–53 мес. (9,5 мес.)<br>2–53 months (9,5 months) | 5–128 (39)<br>мес. / months                         | 11 (37,9%) ЭКО, 2 (18,2%)<br>родов, 3 (27,2%) СПВ,<br>6 (54,5%) / 0 берем.<br>11 (37,9%) IVF, 2 (18,2%)<br>births, 3 (27,2%) M,<br>6 (54,5%) / 0 pregnancies |
| S. H. Chae et al. [59]        | Корея<br>Korea     | -             | 71   | -                              | МПА / MPA   | 11,9 (4–49)<br>мес. / months                        | 30 берем., 7 аборт.,<br>1 преждевр. роды,<br>20 детей / 30 pregnancies,<br>7 abortions, 1 premature<br>birth, 20 children                                    |
| B. Shan et al. [60]           | Китай<br>China     | 2006–<br>2010 | 33   | 30<br>(18–38)                  | МА (160) / MA (160)   | 24 нед.<br>24 weeks                                 | 2 берем. / 1 роды<br>2 pregnancies / 1 birth   |
| K. Niwa et al. [61]           | Англия<br>England  | 1988–<br>2002 | 12   | 23–34                          | МПА (400–600) / MPA (400–600)   | 6–10 мес.<br>6–10 months                            | 7 / 5 родов / births   |
| M. Ichinose et al. [62]       | Япония<br>Japan    | 1996–<br>2012 | 36   | 30,9                           | МПА (600), КОК 6 мес.<br>MPA (600), COCP 6 months                     | 26 нед.<br>26 weeks                                 | 18 / 16 детей / children   |
| P. Casadio et al. [63]        | Италия<br>Italy    | -             | 82   | 33,1                           | МА (160) / MA (160)   | 30–36 (24–60)<br>мес. / months                      | 64 берем., 6 СПВ<br>64 pregnancies, 6 M  |
| P. Giampaolino et al.<br>[64] | Италия<br>Italy    | 2007–<br>2017 | 69   | 35,1<br>(20–44)                | ВМС ЛНГ / LNG IUD   | 12 (3–24)<br>мес. / months                          | 10 / 10 родов / births   |
| R. Kudesia et al. [65]        | США<br>USA         | -             | 23   | 38,5                           | ВМС ЛНГ, МА / LNG IUD, MA   | 13 (3–74)<br>мес. / months                          | 7 / 6 детей / children   |
| R. F. Harrison et al.<br>[66] | США<br>USA         | 2000–<br>2014 | 407  | До 45<br>Up to 45              | МПА, МА, ВМС ЛНГ<br>MPA, MA, LNG IUD                                  | 12–24<br>мес. / months                              | 92 берем. / pregnancies  |
| S. Tock et al. [67]           | Бельгия<br>Belgium | 1999–<br>2014 | 18   | 18–41                          | аГТРГ / GnRH agonist  | 3 (40,7)<br>мес. / months                           | 7 / 7 родов / births   |

Примечание. ЛНГ — левоноргестрел; ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность; СПВ — самопроизвольный выкидыш; \* — мг.

Note. CI, cervical insufficiency; M, miscarriage; COCP, combined oral contraceptive pills; \* — mg.

По данным обобщенного обзора, включившего результаты 27 исследований консервативного лечения РЭ у 81 пациентки, полный ответ получен у 62, беременность наступила у 20 (у 12 путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)), роды в срок произошли у 17, а преждевременные роды отмечены у 3 пациенток [70].

Невысокий процент наступивших беременностей большинство авторов связывают с исходным состо-

янием здоровья женщин (бесплодие, синдром поликистозных яичников, ожирение), а также с последствиями неоднократных отдельных диагностических выскабливаний, проводимых для оценки состояния эндометрия и ответа на проводимую терапию. Это способствует формированию маточного фактора бесплодия (внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность), что должно быть учтено при планировании беременности

и принятии решения о применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [19].

По данным A.R. Han et al. [54], применение ВРТ позволяет минимизировать интервал между прекращением терапии РЭ и зачатием. Авторы представили результаты лечения 11 пациенток с начальным РЭ, получавших терапию МПА или МА в течение 6 мес. Беременность наступила у всех женщин, роды — у восьми. В связи с формированием истмико-цервикальной недостаточности 2 беременности спонтанно прервались. После родов пациентки продолжали получать гормональное лечение в течение 46,8 (от 13 до 75) мес., рецидива РЭ не было зафиксировано ни в одном случае.

A. Fujimoto et al. [55] сообщают о 21 пациентке с начальным РЭ I типа, которым было проведено консервативное лечение с использованием МПА в дозе 600 мг/сут в течение 26 нед. с последующим 6-месячным курсом терапии комбинированными пероральными контрацептивами (КОК). После отмены терапии проводились циклы стимуляции суперовуляции, выбор протокола зависел от исходного фолликулярного резерва и причин бесплодия. Средний возраст пациенток составил 34 года (от 30 до 39 лет). Было доказано, что ВРТ не повышает риск рецидива РЭ, но улучшают результативность в достижении беременности. Из 21 пациентки беременность наступила у 14, отношение частоты наступления беременности к родам составило 66,7%. У 5 женщин произошел выкидыш.

В 2012 г. был опубликован систематический обзор, включивший 329 сообщений (391 пациентка), посвященных консервативной тактике ведения пациенток с атипической гиперплазией и начальным РЭ за период с 2004 по 2011 г. 49% пациенток получали терапию МПА, 25,2% — МА, 19% — ВМС, высвобождающим левоноргестрел, остальные — КОК, норэтистерон, дидрогестерон, натуральный прогестерон и 17-гидроксипрогестерон. У 53,2% был достигнут полный ответ, у 24,6% диагностирован рецидив, у 22,2% не было получено ответа на терапию. Средняя безрецидивная выживаемость составила 24 мес. Только в 38 исследованиях сообщалось о репродуктивных исходах. Из 315 пациенток, заинтересованных в беременности, она наступила у 36,2%, и было рождено 117 детей [21].

Репродуктивные исходы после консервативного лечения РЭ являются многообещающими, хотя результаты варьируют в зависимости от исходных характеристик пациенток и того, применялись ли ВРТ. Многоцентровое исследование 141 корейской женщины в возрасте до 40 лет, у которых был диагностирован РЭ I стадии G1, пролеченный пероральными прогестинами, показало, что из 73% женщин, пытавшихся забеременеть, у 66% произошли роды. Частота бесплодия в этой группе, безусловно, выше, чем в общей популяции, и зачастую беременность наступала благодаря ВРТ, что не оказывало влияния на показатели безрецидивной 5-летней выживаемости [27].

Более поздний анализ 118 женщин с РЭ I–II стадии, получавших МПА и ВМС, высвобождающее левоноргестрел, показал, что уровень живорождения составил 67%. В этой когорте медиана безрецидивной выживаемости достигала 26 мес. в группе тех, кто забеременел, и 12 мес. в группе незабеременевших, что свидетельствует о благоприятном влиянии беременности на онкологический прогноз [57].

A.N. Simpson et al. [58] отмечает, что в связи с невысокими показателями наступления беременности у женщин

после гормонального лечения РЭ целесообразно прибегать к ВРТ как можно раньше.

Обсуждение рисков применения ВРТ с точки зрения отдаленных последствий и влияния на прогноз является крайне важным. По данным исследования A.S. Chao et al. [57], рецидив РЭ после родов развивается в среднем через 40 мес. В одном случае пациентка умерла от прогрессирования РЭ через 8 мес. после срочных родов. Для минимизации неблагоприятных исходов после реализации репродуктивной функции рекомендовано проведение гистерэктомии [57, 59].

Эффективность протоколов ВРТ после терапии РЭ также невысока. По результатам проспективного исследования Z. Eftekhar et al. [44], положительный исход наблюдался только в 11% случаев. По данным R. Kudesia et al. [65], эффективность ВРТ после гормонального лечения РЭ не превышает 30%.

Ретроспективное исследование, включившее 45 женщин с РЭ G1, проведенное P. Dursun et al. [46], показало, что беременность наступает у 42% пациенток, из них у 85% — при помощи ВРТ. Однако в большинстве случаев беременность прерывается, роды в исследуемой когорте произошли только в одном случае.

Применение ВРТ способствует скорейшей реализации репродуктивных планов и безопасно для пациенток после консервативного лечения РЭ [57].

Большинство доступных исследований свидетельствуют о том, что витрификация яйцеклеток перед началом терапии РЭ или проведение ВРТ после достижения полного ответа на гормонотерапию безопасны и не ухудшают прогноз [71].

Метаанализ, в который было включено 408 женщин с РЭ и 151 — с атипической гиперплазией эндометрия, показал, что полный ответ на консервативное лечение достигнут у 76% при РЭ и у 86% при атипической гиперплазии. Спонтанное зачатие произошло в 28% случаев после терапии РЭ и в 26% случаев после терапии атипической гиперплазии. Женщины, у которых применялись ВРТ, имели значительно лучшие результаты независимо от первоначального диагноза. Однако частота рецидивов достигла 41% для РЭ и 26% для атипической гиперплазии. Прогрессирование заболевания отмечено в 10 случаях, и 2 женщины умерли [24].

Индукция овуляции не связана с повышенным риском рецидива РЭ, а последующие беременности не ухудшают онкологический прогноз [16, 55]. Однако влияние высокого уровня эстрадиола в сыворотке крови на прогрессирование или рецидив РЭ остается неопределенным, хотя некоторые данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии циклов стимуляции яичников. В настоящее время не разработана оптимальная продолжительность протоколов и не определено безопасное количество циклов стимуляции яичников для женщин с ранней стадией РЭ [16].

Была предложена стратегия поддержания низкого уровня эстрогенов во время контролируемой гиперстимуляции яичников за счет использования ингибиторов ароматазы в сочетании с агТРГ [39]. Применение агТРГ в качестве триггера овуляции ассоциировано с большим числом получения зрелых ооцитов и большим количеством криоконсервированных эмбрионов или ооцитов по сравнению с циклами с использованием хорионического гонадотропина человека [72].

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

Очень важно подчеркнуть необходимость обсуждения с пациенткой рисков консервативного лечения РЭ. Даже при I стадии заболевания в 2,8% случаев имеется вовлечение тазовых, в 1,7% — парааортальных лимфоузлов. Кроме того, до 10% опухолей I стадии имеют невыявленную глубокую мышечную инвазию, у 6% пациенток с I–II стадией опухоль распространяется на придатки и у 19% выявляются самостоятельные опухоли яичников [73].

В целом смертность, связанная с консервативным лечением РЭ, невелика, и женщины в возрасте до 45 лет с отсутствием или минимальной инвазией опухоли в миометрий, получающие лечение прогестинами, имеют хорошие прогнозы, сопоставимые с таковыми при гистерэктомии [74].

На рисунке 2 представлен алгоритм действий при принятии решения о тактике ведения пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями половых органов [19].

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

Опубликовано только одно крупное исследование A.S. Chao et al. [57], обобщившее данные доступных литературных источников за период с 1990 по 2005 г., в которых

сообщалось об особенностях течения беременности у пациенток после консервативного лечения РЭ в зависимости от способа зачатия (ВРТ или спонтанная/внутриутробная инсеминация). Средний возраст женщин был 32,1 года. В группе пациенток, беременность у которых наступила в результате ВРТ, статистически значимо чаще по сравнению с группой со спонтанным зачатием развивались преждевременные роды (46,7% против 6%), многоплодие (40% против 6%), кесарево сечение (93,3% против 22%) и акушерские осложнения, такие как преэклампсия и гестационный сахарный диабет (22% против 2%). Этот метаанализ продемонстрировал значительно большую частоту выявления гипертензивных расстройств, преждевременных родов, многоплодной беременности и выполнения операции кесарева сечения у женщин после ВРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне снижения показателей рождаемости сохранение каждой беременности является крайне важным аспектом современного здравоохранения. Изменение репродуктивной парадигмы привело к смещению возраста деторождения за рамки 35 лет, что явилось значимым фактором роста частоты развития у женщин сочетанных и онкологических заболеваний, ухудшающих прогноз течения беременности и родов. Международные научные усилия направлены на разработку и внедрение новых, современных технологий, позволяющих предотвратить развитие онкологического заболевания или диагностировать его на ранней стадии. Классические подходы к терапии РЭ предполагают проведение радикального хирургического лечения, что не позволяет женщине в будущем планировать беременность. Диагностика заболевания на ранней стадии у пациенток с нереализованным репродуктивным



**Рис. 2.** Терапия и методы сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста [19]

**Fig. 2.** Therapy and methods of fertility preservation in female patients of reproductive age [19]

потенциалом может позволить провести консервативное лечение и сохранить возможность деторождения. Накопленный опыт свидетельствует о том, что медикаментозное лечение атипической гиперплазии и начального РЭ эффективно, а при условии последующего наступления беременности не усугубляет онкологический прогноз. Однако остается еще много вопросов, посвященных специфике прегравидарной подготовки, профилактике истмико-цервикальной недостаточности, невынашиванию беременности и прееклампсии у женщин с РЭ в анамнезе. Очевидно, что они составляют группу высокого риска и требуют особенно тщательного подхода к определению тактики ведения беременности и родов.

### Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.  
[Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017 (in Russ.).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.  
[Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russ.).]
3. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. Практическая онкология. 2004;5(1):60–67.  
[Maksimov S.Ya. Minimal endometrial cancer. Prakticheskaya onkologiya. 2004;5(1):60–67 (in Russ.).]
4. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.  
[Novikova Ye.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Precancer and initial endometrial cancer. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2005 (in Russ.).]
5. Новикова О.В., Андреева Ю.Ю., Новикова Е.Г. Самостоятельная гормонотерапия предрака и начального рака эндометрия: за и против. Вопросы онкологии. 2014;60(3):306–312.  
[Novikova O.V., Andreyeva Yu.Yu., Novikova Ye.G. Independent hormonal therapy for precancer and early endometrial cancer: pros and cons. Voprosy onkologii. 2014;60(3):306–312 (in Russ.).]
6. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). (Electronic resource.) URL: <https://epi.grants.cancer.gov/eec/> (access date: 10.09.2023).
7. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBO-CAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
8. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R. et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Gynecol Oncol. 2001;83(2):388. DOI: 10.1006/gyno.2001.6434.
9. Soliman P.T., Oh J.C., Schmeler K.M. et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;105(3):575–580. DOI: 10.1097/01.AOG.0000154151.14516.f7.
10. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Краснополянская К.В. и др. Возможно ли сохранение фертильности при рецидивах после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия? Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017;4:45–51.  
[Novikova O.V., Novikova Ye.G., Krasnopol'skaya K.V. et al. Is it possible to preserve fertility during relapses after conservative treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer? Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga. 2017;4:45–51 (in Russ.).]
11. Новикова О.В., Аvasова Ч.А., Новикова Е.Г. и др. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности. Онкогинекология. 2019;1(29):36–45. DOI: 10.52313/22278710\_2019\_1\_36.
- [Novikova O.V., Avasova Ch.A., Novikova Ye.G. et al. A new option for hormonal treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer with fertility preservation. Onkoginekologiya. 2019;1(29):36–45 (in Russ.). DOI: 10.52313/22278710\_2019\_1\_36.
12. Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Первый опыт органосохраняющего лечения женщин репродуктивного возраста с начальными формами рака эндометрия. Мать и Дитя в Кузбассе. 2010;1:132–134.  
[Pashov A.I., Tshaj V.B., Sivova E.N. The first experience of conservative surgery of reproductive age women with initial endometrial cancer. Mat' i Ditya v Kuzbasse. 2010;1:132–134 (in Russ.).]
13. Loren A.W., Mangu P.B., Nohr Beck L. et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Guideline Update. J Clin Oncol. 2013;31(19):2500–2510. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
14. Kalogiannidis I., Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma. J Obstet Gynaecol. 2011;31(1):13–17. DOI: 10.3109/01443615.2010.532249.
15. Watson C.H., Fish L.J., Falkovic M. et al. Adherence to Oral Anticancer Therapeutics in the Gynecologic Oncology Population. Obstet Gynecol. 2020;136(6):1145–1153. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004170.
16. Zapardiel I., Cruz M., Diestro M.D. et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. Hum Reprod Update. 2016;22(3):281–305. DOI: 10.1093/humupd/dmv066.
17. American Cancer Society. Surgery for endometrial cancer [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2017. (Electronic resource.) URL: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/treating/surgery.html>. (access date: 20.09.2023).
18. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1160–1175. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121.
19. Ushijima K., Yahata H., Yoshikawa H. et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J Clin Oncol. 2007;25(19):2798–2803. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
20. Qin Y., Yu Z., Yang J. et al. Oral Progestin Treatment for Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(6):1081–1091. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000723.
21. Garcia-Velasco J.A., Domingo J., Cobo A. et al. Five years experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril. 2013;99(7):1994–1999. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.004.
22. Gotlieb W.H., Beiner M.E., Shalmon B. et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2003;102(4):718–725. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00667-7.
23. Pronin S.M., Novikova O.V., Andreeva J.Y., Novikova E.G. Fertility-Sparing Treatment of Early Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia in Young Women of Child-bearing Potential. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(6):1010–1014. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000467.
24. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa 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. 2012;207(4):266.e1–266.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
25. Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D. et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1999;17(6):1736–1744. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
26. Koskas M., Uzan J., Luton D. et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2014;101(3):785–794. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.028.
27. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J. et al. Progestin retreatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. Gynecol Oncol. 2013;129(1):7–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.037.
28. Baker J., Obermair A., Gebski 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(1):263–270. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.043.

29. Kim M.K., Seong S.J., Kim Y.S. et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):358.e1–358.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.06.031.
30. 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(1):152–159. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.001.
31. Hahn H.S., Yoon S.G., Hong J.S. et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(6):1068–1073. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181aae1fb.
32. Yu M., Wang Y., Yuan Z. et al. Fertility-Sparing Treatment in Young Patients With Grade 2 Presumed Stage IA Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1437. DOI: 10.3389/fonc.2020.01437.
33. Chen M., Jin Y., Li Y. et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):34–38. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.046.
34. Gunderson C.C., Fader A.N., Carson K.A., Bristow R.E. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):477–482. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
35. Laurelli G., Di Vagno G., Scaffa C. et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2011;120(1):43–46. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.10.004.
36. Fujiwara H., Jobo T., Takei Y. et al. Fertility-sparing treatment using medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma. *Oncol Lett.* 2012;3(5):1002–1006. DOI: 10.3892/ol.2012.602.
37. Koskas M., Azria E., Walker F. et al. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility. *Anticancer Res.* 2012;32(3):1037–1043. PMID: 22399629.
38. Cao D.Y., Yu M., Yang J.X. et al. Pregnant rate and pregnancy-related factors of patients with early endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium after fertility-preserving treatment by progestin. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013;48(7):519–522 (in Chinese). PMID: 24284224.
39. Ohyagi-Hara C., Sawada K., Aki I. et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(1):151–157. DOI: 10.1007/s00404-014-3417-z.
40. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H. et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer.* 2013;49(4):868–874. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.017.
41. Shirali E., Yarandi F., Eftekhar Z. et al. Pregnancy outcome in patients with stage Ia endometrial adenocarcinoma, who conservatively treated with megestrol acetate. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):791–795. DOI: 10.1007/s00404-011-2021-8.
42. Park H., Seok J.M., Yoon B.S. et al. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(2):473–478. DOI: 10.1007/s00404-011-1959-x.
43. Perri T., Korach J., Gotlieb W.H. et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(1):72–78. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31820003de.
44. Eftekhar Z., Izadi-Mood N., Yarandi F. et al. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(2):249–252. DOI: 10.1111/IGC.0b013e31819c5372.
45. Yamazawa K., Hirai M., Fujito A. et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1953–1958. DOI: 10.1093/humrep/dem088.
46. Dursun P., Erkanli S., Guzel A.B. et al. A Turkish Gynecologic Oncology Group study of fertility-sparing treatment for early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119(3):270–273. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.06.010.
47. Yahata T., Fujita K., Aoki Y., Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod.* 2006;21(4):1070–1075. DOI: 10.1093/humrep/dei434.
48. Falcone F., Laurelli G., Losito S. et al. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):e2. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e2.
49. Wang Q., Guo Q., Gao S. et al. Fertility-conservation combined therapy with hysteroscopic resection and oral progesterone for local early stage endometrial carcinoma in young women. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):13804–13810.
50. Minig L., Franchi D., Boveri S. et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol.* 2011;22(3):643–649. DOI: 10.1093/annonc/mdq463.
51. Kim M.K., Seong S.J., Song T. et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):470–473. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.035.
52. Kim M.K., Seong S.J., Kang S.B. et al. Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(2):e47. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e47.
53. De Marzi P., Bergamini A., Luchini S. et al. Hysteroscopic Resection in Fertility-Sparing Surgery for Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Safety and Efficacy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(7):1178–1182. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.06.004.
54. Han A.R., Kwon Y.S., Kim D.Y. et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(1):147–151. DOI: 10.1111/IGC.0b013e31819960ba.
55. Fujimoto A., Ichinose M., Harada M. et al. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(9):1189–1194. DOI: 10.1007/s10815-014-0297-x.
56. Mitsuhashi A., Habu Y., Kobayashi T. et al. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(6):e90 DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e90.
57. Chao A.S., Chao A., Wang C.J. et al. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(1):62–66. DOI: 10.1016/j.tjog.2009.10.006.
58. Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A. et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):229–233. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.020.
59. Chae S.H., Shim S.H., Lee S.J. et al. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(1):77–85. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000036.
60. Shan B., Ren Y., Sun J. et al. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(5):1115–1123. DOI: 10.1007/s00404-013-2826-8.
61. Niwa K., Tagami K., Lian Z. et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG.* 2005;112(3):317–320. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00398.x.
62. Ichinose M., Fujimoto A., Osuga Y. et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(2):288–293. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31827c18a1.
63. Casadio P., La Rosa M., Alletto A. et al. Fertility Sparing Treatment of Endometrial Cancer with and without Initial Infiltration of Myometrium: A Single Center Experience. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3571. DOI: 10.3390/cancers12123571.
64. Giampaolino P., Di Spiezio Sardo A., Mollo A. 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(4):648–656. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.07.001.

65. Kudesia R., Singer T., Caputo T.A. et al. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):255.e1–255.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.001.
66. Harrison R.F., He W., Fu S. et al. National Patterns of Care and Fertility Outcomes for Reproductive-aged Women with Endometrial Cancer or Atypical Hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):474.e1–474.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.029.
67. Tock S., Jadoul P., Squifflet J.L. et al. Fertility Sparing Treatment in Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using a Combination of Surgery and GnRH Agonist: A Monocentric Retrospective Study and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:240. DOI: 10.3389/fmed.2018.00240.
68. Ruiz M.P., Huang Y., Hou J.Y. et al. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):669.e1–669.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.007.
69. Yu M., Yang J.X., Wu M. et al. Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium. *Fertil Steril.* 2009;92(6):2122–2124. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.013.
70. Ramirez P.T., Frumovitz M., Bodurka D.C. et al. Hormonal therapy for the management of grade I endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):133–138. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.06.045.
71. Bedoschi G., Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1498–1502. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.020.
72. Keskin U., Ercan C.M., Yilmaz A. et al. Random-start controlled ovarian hyperstimulation with letrozole for fertility preservation in cancer patients: case series and review of literature. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(7):830–832.
73. Wright J.D., Jorge S., Tergas A.I. et al. Utilization and outcomes of ovarian conservation in premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):101–108. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001181.
74. Greenwald Z.R., Huang L.N., Wissing M.D. et al. 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.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Серова Ольга Федоровна** — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава Московской области по акушерству и гинекологии, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46.

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Боровкова Екатерина Игоревна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Чархифалакян Аревик Вачагановна** — акушер-гинеколог, онколог АО «ЕМЦ»; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина 35; ORCID iD 0009-0001-2002-8735.

**Контактная информация:** Чархифалакян Аревик Вачагановна, e-mail: dr.charkh@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 27.09.2023.**

**Поступила после рецензирования 18.10.2023.**

**Принята в печать 09.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga F. Serova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Consultant Specialist of the Ministry of Health of the Moscow Region in Obstetrics and Gynecology, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

**Yulia E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Ekaterina I. Borovkova** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Arevik V. Charkhifalakyann** — obstetrician-gynecologist, oncologist of European Medical Center JCS; 35, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-2002-8735.

**Contact information:** Arevik V. Charkhifalakyann, e-mail: dr.charkh@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 27.09.2023.**

**Revised 18.10.2023.**

**Accepted 09.11.2023.**