

Современный взгляд на проблему сохранения фертильности у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранней стадией рака эндометрия

© Н.М. Подзолкова^{1,2}, А.А. Карпов^{1,2}, С.С. Лебедев^{1,2}, Р.Э. Кузнецов^{1,2}, Ю.В. Денисова^{✉1,2}, Д.А. Сычев^{2,3}, Н.П. Денисенко^{2,3}, С.Н. Тучкова^{2,3}, В.А. Алимов^{1,2}, А.М. Данилов¹, Н.Ю. Огурцова¹, Н.П. Чижиков¹, Е.И. Закурдаев¹

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Долгое время основным подходом к лечению атипической гиперплазии и ранних стадий рака эндометрия (РЭ) служило радикальное хирургическое вмешательство в объеме пангистерэктомии с/без лимфаденэктомии, обеспечивающее наиболее высокие показатели выживаемости. Ввиду тенденции к откладыванию материнства на фоне демографического кризиса на первый план вышел вопрос сохранения фертильности пациенткам молодого возраста при условии безопасности, эффективности и надлежащего контроля органосохраняющей терапии. Гормонотерапия атипической гиперплазии и начального РЭ сегодня не является новаторской и революционной методикой, однако в последние годы это направление стало развиваться наиболее активно. К настоящему времени в медицинской литературе встречается более 5 режимов гормонального лечения, при этом данные об их сравнительной эффективности неоднозначны и не все они нашли отражение в отечественных клинических рекомендациях. Основные схемы органосохраняющей гормональной терапии: 1) непрерывный пероральный прием медроксипрогестерона ацетата в дозах 160–480 либо 250–500 мг в день; 2) установка внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС); 3) подкожные инъекции агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней; 4) пероральный прием гестагенов в сочетании с установкой ЛНГ-ВМС; 5) пероральный прием гестагенов в сочетании с подкожными инъекциями агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. В представленном обзоре собраны новейшие данные, посвященные оценке клинической эффективности и репродуктивных исходов после применения гормональных препаратов изолированно или в комбинациях, а также изучению фармакогенетических биомаркеров ответа на терапию.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, фертильность, гормонотерапия, фармакогенетика

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Карпов А.А., Лебедев С.С., Кузнецов Р.Э., Денисова Ю.В., Сычев Д.А., Денисенко Н.П., Тучкова С.Н., Алимов В.А., Данилов А.М., Огурцова Н.Ю., Чижиков Н.П., Закурдаев Е.И. Современный взгляд на проблему сохранения фертильности у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранней стадией рака эндометрия. *Гинекология*. 2026;28(1):48–54. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203597

REVIEW

A modern view of fertility preservation in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A review

© Natalia M. Podzolkova^{1,2}, Alexey A. Karpov^{1,2}, Sergey S. Lebedev^{1,2}, Roman E. Kuznetsov^{1,2}, Yulia V. Denisova^{✉1,2}, Dmitry A. Sychev^{2,3}, Natalia P. Denisenko^{2,3}, Svetlana N. Tuchkova^{2,3}, Vladimir A. Alimov^{1,2}, Andrey M. Danilov¹, Natalia Yu. Ogurtsova¹, Nikita P. Chizhikov¹, Evgenij I. Zakurdaev¹

¹Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract

For a long time, the primary approach to treating atypical hyperplasia (AEH) and early-stage endometrial cancer (EC) was radical surgery, including panhysterectomy with or without lymphadenectomy, which provided the highest survival rates. In view of the tendency to postpone motherhood against the background of the demographic crisis the issue of preserving fertility in young patients has become paramount, in the case of safety, efficacy and proper control of organ-preserving therapy. Hormonal AEH and early EC therapy is not currently a novel or revolutionary method; however, in recent years this approach has seen significant development. Currently, more than five hormonal treatment regimens are available due to medical literature data, but evidence on their comparative effectiveness are ambiguous, and not all of them are reflected in Russian clinical guidelines. Basic regimens of organ-preserving hormone therapy: 1) continuous oral administration of medroxyprogesterone acetate at doses of 160–480 mg per day or 250–500 mg per day; 2) insertion of an intrauterine system with levonorgestrel (LNG-IUD); 3) subcutaneous injections of gonadotropin-releasing hormone agonists (AGNRH) at a dose of 3.75 mg Q28 days; 4) oral administration of gestagens in combination with LNG-IUD; 5) oral administration of gestagens in combination with subcutaneous injections of AGNRH. This review summarizes the latest data on the clinical efficacy and reproductive outcomes of hormonal AEH and early EC therapy, alone or in combination, and the pharmacogenetic biomarkers of treatment response.

Keywords: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, fertility, hormone therapy, pharmacogenetics

For citation: Podzolkova NM, Karpov AA, Lebedev SS, Kuznetsov RE, Denisova YuV, Sychev DA, Denisenko NP, Tuchkova SN, Alimov VA, Danilov AM, Ogurtsova NYu, Chizhikov NP, Zakurdaev EI. A modern view of fertility preservation in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A review. *Gynecology*. 2026;28(1):48–54. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203597

Введение

Традиционным подходом к лечению атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и начальных стадий рака эндометрия (РЭ) является радикальный хирургический метод, включающий пангистерэктомию с/без лимфаденэктомии [1], с показателями выживаемости более 90%. Тем не менее в репродуктивном возрасте консервативная гормональная органосохраняющая терапия, предложенная еще в середине прошлого века, на сегодняшний день также показывает высокую эффективность. Так, согласно результатам систематического обзора 25 исследований, охвативших 445 пациенток, общий показатель полного ответа на гормональную терапию составил 82,4% [2]. В другом проспективном когортном исследовании показатель частоты полной ремиссии при лечении АГЭ и ранней стадии РЭ приемом гестагенов внутрь составил 92,6% со средним временем достижения полного ответа по результатам гистологического исследования 7,47±2,91 мес, однако выборка исследования оказалась невелика (всего 41 пациентка) [3]. Комбинированные подходы к лечению АГЭ и ранних стадий РЭ также продемонстрировали многообещающие результаты: частота полного ответа при сочетанном назначении агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) с летрозолом или установкой внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) в когорте 179 пациенток равнялась 94,4% (96,7% для АГЭ и 93,3% – для РЭ) [4].

Ввиду тенденции к откладыванию материнства на поздний репродуктивный период и пребывания страны в состоянии демографического кризиса методики, сохраняющие пациенткам фертильность, становятся все более актуальными, при этом в настоящее время предлагаются как фармакологические, так и нефармакологические варианты терапии. По данным литературы, при АГЭ и РЭ ранней стадии среди лекарственных препаратов лидируют применяемый внутрь медроксипрогестерона ацетат (МПА) и мегестрола ацетат (МА), вводимый посредством внутримышечных инъекций, за ними следуют аГнРГ, ЛНГ-ВМС, а также комбинация метформина и прогестина. Сегодня можно выделить 5 основных схем органосохраняющей гормональной терапии:

- 1) непрерывный пероральный прием МПА в дозах 160–480 либо 250–500 мг в день;
- 2) установка ЛНГ-ВМС;
- 3) подкожные инъекции аГнРГ в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней;
- 4) пероральный прием гестагенов в сочетании с установкой ЛНГ-ВМС;
- 5) пероральный прием гестагенов в сочетании с подкожными инъекциями аГнРГ.

Не так давно подтверждена высокая клиническая эффективность гистероскопической резекции очага РЭ с последующей гормональной терапией, а также бариатрической хирургии в рамках стратегии снижения массы тела.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского медицинского онкологического общества от 2017 г. [5] и Национальной онкологической сети (США) от 2018 г. [6] необходимыми для назначения органосохраняющей гормональной терапии АГЭ и РЭ служат следующие критерии: гистологически подтвержденный эндометриоидный тип эндометриальной аденокарциномы; высокая степень дифференцировки клеток опухоли; отсутствие инвазии в миометрий по данным ультразвукового исследования (УЗИ) экспертного уровня или магнитно-резонансной томографии; отсутствие клинических проявлений экстрагенитального распространения опухолевого процесса; настойчивое желание пациентки сохранить фертильность; возраст менее 40 лет (желательно);

отсутствие противопоказаний к назначению гормональной терапии; подписанное информированное согласие с указанием нестандартности данного подхода к лечению АГЭ и РЭ, сопряженного с более высоким риском рецидива заболевания [7]. Для оценки инвазии опухоли в миометрий предпочтительно проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием, точность которого выше, чем у трансвагинального УЗИ.

Результаты недавних исследований

В метаанализе от 2017 г., включившем 325 пациенток, проводилось сравнение между эффективностью лечения ЛНГ-ВМС и пероральным МПА у пациенток с ГЭ [8]. Авторы пришли к выводу, что лечение ЛНГ-ВМС имело более высокую скорость достижения лечебного эффекта, чем циклическое назначение МПА у пациенток без ожирения, но такую же скорость достижения терапевтического эффекта среди женщин, страдающих ожирением. Позднее другая исследовательская группа заключила, что у пациенток с ожирением являются предпочтительными аГнРГ в сочетании с ЛНГ-ВМС или пероральными ингибиторами ароматазы [9].

С целью оценки эффективности терапии, предусматривающей введение ЛНГ-ВМС у пациенток ГЭ с атипией и без нее и ранних стадий РЭ, М. Тао и соавт. на основании публикаций в базах данных PubMed, EMBASE, Web of Science и библиотеке Cochrane по состоянию на 22 апреля 2024 г. провели сетевой метаанализ, включивший 28 исследований с участием 3752 пациенток. Результаты показали, что изолированное применение ЛНГ-ВМС служит эффективной терапией АГЭ и РЭ на ранней стадии [10].

Статистический обзор и метаанализ результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) применения ЛНГ-ВМС, оральных прогестинов, плацебо и хирургического лечения ГЭ с/без атипии показали, что ЛНГ-ВМС обеспечивает большую частоту регресса ГЭ в сравнении с оральными прогестинами при краткосрочном (до 6 мес) наблюдении (от 85 до 92 и 72% соответственно, отношение шансов – ОШ 2,94, 95% доверительный интервал – ДИ 2,10–4,13; $I^2=0\%$; 10 РКИ, 1108 участников; доказательство среднего качества) [11]. Углубленный анализ результатов исследований показал, что применение ЛНГ-ВМС ассоциировано с меньшим количеством гистерэктомий (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,15–0,46; $I^2=19\%$; 4 РКИ, 452 участницы; доказательства низкого качества), отказов от лечения из-за побочных эффектов, связанных с гормональным воздействием (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,12–1,35; $I^2=0\%$; 4 РКИ, 360 участниц; доказательства низкого качества), и повышением удовлетворенности пациенток лечением (ОШ 5,28, 95% ДИ 2,51–11,10; $I^2=0\%$; 2 РКИ, 202 участницы; доказательства очень низкого качества) в сравнении с применением оральных прогестинов. Что касается побочных эффектов, на фоне введения ЛНГ-ВМС чаще отмечались кровотечения/кровянистые выделения из половых путей (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,33–3,43; $I^2=78\%$; 3 РКИ, 428 участниц), реже развивалась тошнота (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,28–0,95; $I^2=0\%$; 3 РКИ, 428 участниц), чем при приеме оральных гестагенов.

Небольшое проспективное когортное исследование проведено на базе больницы охраны здоровья матери и ребенка провинции Хунань (Китай) [12]. Оно включило 56 пациенток с АГЭ и 47 пациенток с РЭ ранней стадии, составивших 2 группы:

- 1) ЛНГ-ВМС;
- 2) ЛНГ-ВМС + оральный гестаген (МПА с дозировкой 2 мг по 10 мг/сут с 5-го дня менструального цикла в течение 22 дней на 6 мес).

Эффективность лечения в группе комплексной терапии оказалась достоверно выше, чем у пациенток с ЛНГ-ВМС ($p < 0,05$). Толщина эндометрия через 6 мес терапии, а также частота побочных эффектов также являлись достоверно ниже в группе комплексного лечения ($p < 0,05$). У пациенток с РЭ ранней стадии в группе комплексной терапии оказался значительно выше уровень фертильности (55% в сравнении с 20% в группе изолированного лечения ЛНГ-ВМС).

Отечественное проспективное когортное исследование, проведенное в 2021 г., направлено на сравнительную оценку эффективности лечения ЛНГ-ВМС, аГнРГ или высокими дозами МПА, принимаемого внутрь, по отдельности и в комбинациях у пациенток с АГЭ и РЭ ранней стадии [13]. Всего 418 пациенток с АГЭ ($n=228$) и ранней стадией РЭ ($n=190$) в возрасте 19–46 лет получали гормонотерапию. Общая частота полной ремиссии составила 96% у пациенток с АГЭ и 88% – у пациенток с РЭ ($p < 0,001$). Лишь изолированная терапия АГЭ МПА уступала другим (МПА, ЛНГ-ВМС + контрольный кюретаж через 3 и 6 мес, ЛНГ-ВМС + аГнРГ, ЛНГ-ВМС + 3 контрольных кюретажа) по эффективности (частота полной ремиссии 87% и $p=0,009$; 98%, 95%, 100% соответственно; $p > 0,05$). Из четырех схем гормонального лечения, используемых при РЭ, схема ЛНГ-ВМС + аГнРГ + 3 контрольных кюретажа превосходила остальные (частота полной ремиссии 96%; $p=0,026$), где выполнены 2 контрольных кюретажа или назначен пероральный МПА. Медиана наблюдения за 339 пациентками составила 33 мес, 68% ($n=232$) желали забеременеть, 38% ($n=89$) из них использовали вспомогательные репродуктивные технологии. Частота рождаемости составила 42% ($n=97$), частота рецидивов – 26% (50/196) в группе АГЭ и 36% (51/143) – в группе РЭ ($p=0,05$). Таким образом, гормональная терапия АГЭ и ранней стадии РЭ путем введения ЛНГ-ВМС превосходила другие схемы, включая МПА, однако по-прежнему имелся высокий риск рецидива. Показатели беременности после лечения оказались удовлетворительными и могут быть улучшены путем более широкого применения программ вспомогательных репродуктивных технологий, безопасность которых не вызывает сомнений.

В ходе ретроспективного анализа данных 79 пациенток, получавших внутрь высокие дозы МПА по поводу АГЭ и РЭ ранней стадии, полный ответ отмечен в 91,1% случаев. Медианное время его достижения составило 26,0 и 40,0 нед для пациентов с АГЭ и РЭ G1 соответственно. Важно отметить, что 27 (39,7%) пациенток достигли полного ответа более чем через 6 мес лечения, 8 (11,8%) – более чем через год лечения. Частота рецидивов составила 52,9% для АГЭ и 64,7% – для РЭ G1 [14]. Систематический обзор S. Piatek и соавт. предполагает более высокую эффективность протокола с высокими дозами прогестинов [15]. В качестве монотерапии рекомендуемые дозы для МА составляют 160–320 мг в день, а для МПА – 400–600 мг в день [1].

В ходе метаанализа от 2020 г., в котором сравнивался изолированный прием МА и в сочетании с метформинном при АГЭ и РЭ ранней стадии ($n=150$), показано, что их сочетанный прием сопровождался более высокой частотой ремиссий (34,3% против 20,7%, ОШ 2,0, 95% ДИ 0,89–4,51; $p=0,09$) [16].

Согласно данным более свежего РКИ, результаты которого опубликованы в 2024 г., медианное время до наступления ремиссии в группах МА + метформин и МА отдельно составило 6,3 (3,5, 8,3) и 6,8 (4,0, 9,3) мес соответственно ($p=0,193$) с 2-летней кумулятивной частотой ремиссии 98,6 и 98,5% соответственно ($p=0,879$). Долгосрочные результаты наблюдения свидетельствуют об отсутствии существенной разницы во времени достижения полной ремиссии и безрецидивной выживаемости между данными двумя вариантами

консервативного лечения пациенток с АГЭ и РЭ ранней стадии [17].

Современные литературные данные свидетельствуют, что комбинированное лечение, включающее гистероскопическую резекцию с последующим пероральным приемом прогестинов, применением ЛНГ-ВМС или аГнРГ, по-видимому, является эффективной альтернативой традиционному сохраняющему фертильность лечению у молодых женщин с эндометриальной карциномой эндометрия и АГЭ [18]. Показано, что оно позволяет достоверно определить стадию опухоли и степень инвазии в миометрий, а также провести оптимальную циторедукцию, повышая терапевтический эффект применяемых следующим этапом прогестинов [19].

I. Mazzon и соавт. в 2005 г. впервые описали трехэтапную гистероскопическую резекцию очаговой эндометриальной карциномы эндометрия, состоящую из резекции опухолевого очага (I этап), эндометрия, прилегающего к очагу (4–5 мм кнаружи; II этап), и миометрия, лежащего под очагом (3–4 мм; III этап). При подтверждении диагноза эндометриальной карциномы 1-й степени (G1) без инвазии в миометрий по данным гистологического исследования назначалась медикаментозная терапия МА (160 мг в день) в течение 6 мес [20].

В 2019 г. P. Giampaolino и соавт. описали комбинированное лечение, подразумевавшее два варианта хирургического вмешательства в зависимости от диагноза ранней эндометриальной карциномы либо гиперплазии эндометрия с атипией. Пациенткам с диагнозом ранней эндометриальной карциномы выполнялась гистероскопическая резекция по трехэтапной методике I. Mazzon и соавт. от 2005 г., которая дополнялась несколькими биопсиями эндометрия в случайных участках; после гистологического подтверждения диагноза (ранняя эндометриальная карцинома G1 в резецированном очаге, при этом окружающий эндометрий и подлежащий миометрий интактны) вводилась ЛНГ-ВМС. При диагностике гиперплазии эндометрия хирургическое лечение состояло из поверхностной резекции эндометрия с сохранением базального слоя, ЛНГ-ВМС вводилась сразу после процедуры [21].

При появлении первых данных об использовании гистероскопии у пациенток с РЭ ранней стадии возникли споры о безопасности данной процедуры при наличии неопластического процесса ввиду риска распространения опухолевых клеток в брюшную полость под давлением жидкости, нагнетаемой в полость матки во время данной процедуры. Так, результаты систематического обзора и метаанализа, проведенного N. Polyzos и соавт. в 2010 г. и включившего 1015 пациенток с РЭ и предоперационной диагностической гистероскопией и без нее, продемонстрировали значительно более высокую частоту выявления атипических клеток при цитологическом исследовании перитонеальной жидкости, что свидетельствовало о прогрессировании опухолевого процесса (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,13–2,79; $p=0,013$) при использовании гистероскопии у пациенток с РЭ [22]. Риск диссеминации оказался достоверно выше при использовании изотонического раствора хлорида натрия и достижении давления при инфузии 100 мм рт. ст. и выше. Согласно более ранним данным риск диссеминации опухолевых клеток в брюшную полость отсутствовал при давлении в полости матки в ходе перфузии жидкости < 70 мм рт. ст. [23]. Однако в ходе более крупного систематического обзора от 2011 г., включившего 2944 пациентки, Y. Chang и соавт. не обнаружили статистически значимой корреляции между внутриматочным давлением при инфузии жидкости в ходе предоперационной гистероскопии и выявлением атипических клеток в перитонеальной жидкости [24]. Они также пришли к выводу, что предопераци-

онная гистероскопия не влияет на прогноз. Таким образом, важнейшим фактором риска распространения опухолевого процесса при гистероскопии (гистерорезектоскопии) служит давление потока жидкости, поддержание которого на уровне <70 мм рт. ст. обеспечивает минимизацию риска экстравазации жидкости и распространения опухолевых клеток. Следовательно, для безопасного проведения процедуры следует использовать наименьшее давление, обеспечивающее адекватное растяжение стенок полости матки [25].

Целью консервативного лечения является получение полного ответа – отрицательных результатов гистологического исследования. Суммарные показатели полного ответа после консервативного лечения с предшествующим гистероскопическим иссечением очага опухоли или без него при ранней стадии низкодифференцированной эндометриальной карциномы высоки и составляют от 75 до 79,4% [26, 27]. Значительно более высокие показатели полного ответа достигаются при сочетании гистероскопической резекции с последующим лечением прогестином, либо пероральным, либо в составе ЛНГ-ВМС, которые варьируются от 90 до 95,3%. Высокие дозы пероральных прогестинов показали полную частоту ответа от 76,3 до 77,7%, а ЛНГ-ВМС в сочетании с пероральными прогестинами – от 71,3 до 72,9% [2, 18, 27, 28].

Пациентки, получавшие пероральные прогестины, имеют более высокие показатели беременности и родов живым плодом, чем те, которым произведена лишь установка ЛНГ-ВМС. Так, в ходе метаанализа и систематического обзора, включившего 28 исследований и 1038 пациенток, показатель беременности в группе, получавшей пероральные прогестины, составил 34%, а показатель родов живым плодом – 20% [29]. В группах ЛНГ-ВМС и ЛНГ-ВМС + пероральный прогестин показатели беременности составили 18 и 40% соответственно, а показатели живорождений – 14 и 35% соответственно. Обнаружено, что комбинированное лечение с гистероскопической резекцией и последующей гормональной терапией позволяло достичь более высоких показателей живорождения, чем при использовании только перорального прогестагена [30].

Метаанализ от 2018 г. показал, что гистероскопическая резекция с последующей терапией прогестином сопровождалась полным ответом и частотой рецидивов 95,3% (95% ДИ 87,8–100%) и 14,1% (95% ДИ 7,1–26,1%) соответственно [28].

В ходе ретроспективного исследования от 2024 г., включившего 124 пациентки, сделаны следующие выводы: изолированный прием перорального прогестина сопровождался более быстрым достижением полного ответа на терапию, чем изолированное использование ЛНГ-ВМС, в то время как изолированное использование ЛНГ-ВМС в сравнении с изолированным использованием перорального прогестина ассоциировано с более низкой частотой рецидивов. Сочетанное назначение ЛНГ-ВМС и оральное прогестина не имело преимуществ в отношении частоты полного ответа на терапию и рецидивов [31].

Данные метаанализа от 2024 г., сравнивающего эффективность ЛНГ-ВМС (n=365) и оральных прогестинов (n=459), показали, что частота полного ответа в течение 12 мес терапии составила 82% (95% ДИ 69–91%) после лечения пероральным прогестином и 95% (95% ДИ 81–99%) – после лечения ЛНГ-ВМС, после удаления выбросов – 86% (95% ДИ 75–92%) и 96% (95% ДИ 91–99%) соответственно [32]. Объединенный показатель наступления беременности составил 50% (95% ДИ 35–65%) для группы приема внутрь прогестина и 35% (95% ДИ 23–49%) – после лечения с использованием ЛНГ-ВМС. Эти данные подтверждают невозможность рекомендовать один из вариантов лечения как предпочтительный.

В ходе более крупного метаанализа от 2024 г., включившего 35 наблюдательных исследований (624 пациентки) подтверждено, что гистероскопическая резекция с последующей терапией прогестином сопровождается наибольшей частотой родов живым плодом (22%; 95% ДИ 7,0–38%) и ремиссий (84%; 95% ДИ 68–100%) с относительно низкими показателями рецидива (9,3%; 95% ДИ 0,0–18%). Изолированное применение оральных прогестинов ассоциировано с более низкими показателями живорождений (19%; 95% ДИ 13–25%) и ремиссии (77%; 95% ДИ 69–84%), но сопровождается самыми высокими показателями рецидива – 28% (95% ДИ 17–39%). При изолированном применении ЛНГ-ВМС отмечается наименьшая частота родов живым плодом (14%; 95% ДИ 4,0–23%) и ремиссий (72%; 95% ДИ 50–94%), но при этом – самые низкие показатели рецидива (2,1%; 95% ДИ 0,0–5,9%) [33].

Таким образом, комбинированный подход, состоящий из гистероскопической резекции опухоли с последующим применением пероральных прогестинов и/или ЛНГ-ВМС, служит наиболее эффективным методом лечения, сохраняющим фертильность, с точки зрения частоты как полного ответа, так и родов живым плодом по сравнению с другими вариантами лечения (уровень доказательности II, степень В согласно клиническим рекомендациям по лечению карциномы эндометрия), направленным на сохранение фертильности, разработанным совместными экспертами европейских обществ онкогинекологии, репродукции человека и эмбриологии, гинекологической эндоскопии [34].

Следует учитывать, что на чувствительность к любому варианту органосохраняющего лечения влияет ряд индивидуальных генетических особенностей, которые активно исследуются в рамках фармакогенетики – раздела клинической фармакологии, изучающей различные полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, которые опосредованно могут повышать или ослаблять силу лекарственных взаимодействий.

Фармакогенетика препаратов, применяемых в рамках гормонотерапии

Индивидуальная генетически обусловленная чувствительность к ЛНГ изучена недостаточно. Из инструкции по медицинскому применению ЛНГ-ВМС известно, что ЛНГ метаболизируется путем восстановления Δ4-3-оксо-группы и гидроксирования в позициях 2α, 1β и 16β с последующим конъюгированием. При этом фермент CYP3A4, принимающий участие в окислительном метаболизме ЛНГ, вероятно, менее значим для биотрансформации, чем процессы восстановления и конъюгирования, что подтверждено в исследовании чилийских авторов [35]. Авторы не обнаружили статистически значимой связи между фармакокинетическими параметрами и изученными полиморфизмами гена CYP3A4/5.

В полноэкзомном ассоциативном исследовании изучали генетические маркеры, связанные с нежелательными реакциями (НР) ЛНГ [36]. В исследование включены 104 пациентки, из них 52 женщины основной группы, у которых развились НР, и 52 пациентки контрольной группы. Для полноэкзомного секвенирования отобраны 7 пациенток основной группы и 8 контрольной. Проанализировано 13 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с сигнальным путем, опосредованным интегрином, и пролиферацией клеток, использовалась платформа MassARRAY. При анализе 49 случаев основной группы и 52 контрольных пациенток обнаружено два значимых варианта с точки зрения развития НР при применении ЛНГ – rs7255721 гена *ADAMTS10* и rs1042522 гена *TP53*.

В отличие от ЛНГ-ВМС МПА при приеме внутрь обладает более низкой биодоступностью из-за интенсивного ме-

таболизма, однако как его биотрансформация, так и фармакогенетические биомаркеры ответа изучены недостаточно. Цитохромы P450, участвующие в метаболизме МПА, идентифицированы с использованием микросом печени человека и рекомбинантных цитохромов человека [37]. Из 12 исследованных рекомбинантных цитохромов, включая CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5, только CYP3A4 продемонстрировал метаболическую активность в его отношении. Кроме того, при изучении метаболитов I фазы биотрансформации МПА получены данные о трех основных метаболитах, образующихся путем гидроксирования преимущественно под действием CYP3A4 [38]. При исследовании межлекарственных взаимодействий среди женщин с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, которые получали антиретровирусную терапию на основе эфавиренза и рифампицина в сочетании с изониазидом, метаболизм МПА не отличался у медленных метаболизаторов по CYP2B6 по сравнению с нормальными метаболизаторами по CYP2B6, так же как и у медленных ацетиляторов по NAT2 в сравнении с быстрыми ацетиляторами [39]. Следовательно, не получено связи между фенотипом по CYP2B6 и фармакокинетическими параметрами МПА.

Таким образом, наиболее вероятными маркерами для прогнозирования эффективности и безопасности терапии ЛНГ и МПА остаются полиморфизмы генов CYP3A4/5, при этом перспективным направлением являются поиск новых генетических факторов ответа на ЛНГ и МПА и их дальнейшая валидация в проспективных исследованиях.

В отношении трипторелина, синтетического аналога природного GnRH, ингибирующего секрецию гонадотропинов, известно, что он метаболизируется локально в тканях с образованием С-концевых фрагментов, вероятно, без участия ферментов системы цитохрома P450 и выводится печенью и почками [40]. На данный момент метаболиты трипторелина не идентифицированы [41] и нет доказательств того, что трипторелин является субстратом или ингибитором ферментов цитохрома P450, поэтому взаимодействие с другими лекарственными препаратами на уровне данной ферментной системы маловероятно.

Длительность гормонотерапии и последующее наблюдение

Согласно действующим клиническим рекомендациям как Российского общества акушерства и гинекологии, так и зарубежных сообществ в качестве контроля гормонотерапии рекомендуется выскабливание полости матки (прицельная биопсия эндометрия) под гистероскопическим контролем спустя 3–4 и 6 мес после начала терапии. При недостижении лечебного патоморфоза спустя 6 мес показано хирургическое вмешательство в полном объеме [1]. При частичном гистологическом ответе возможно продолжение лечения в течение 3–6 мес [42]. При полном ответе на терапию и желании пациентки отложить беременность после завершения курса назначение поддерживающей терапии гестагенами (пероральными формами или установкой ЛНГ-ВМС) ассоциировано со снижением риск рецидива [1]. Аналогичным образом препятствует развитию рецидива назначение поддерживающей гормонотерапии после родов при планировании последующих беременностей [13]. При этом необходимо строгое динамическое наблюдение пациентки врачом-акушером-гинекологом/онкологом с назначением контрольных трансвагинальных УЗИ каждые 6 мес. Показаниями к выскабливанию полости матки под контролем гистероскопии после окончания гормонотерапии служат лишь аномальные маточные кровотечения либо обнаружение патологии эндометрия при УЗИ.

Согласно результатам систематического обзора от 2023 г., включившего 365 пациенток, 270 из которых назначена повторная терапия прогестинами (в большинстве – 94,5% случаев – МПА или МА), а 95 – проведена гистерэктомия, повторный курс гормонотерапии сопровождался высокой частотой полного ответа – у 219 (81,1%) пациенток – с кумулятивной его частотой через 3, 6 и 9 мес лечения 22,8, 51,7 и 82,6% соответственно [43]. Тем не менее повторное лечение прогестинами ассоциировано с довольно высоким риском рецидива заболевания (ОШ 6,78, 95% ДИ 1,99–23,10), что свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга состояния эндометрия данной когорты пациенток. Пятьдесят одна (14,0%) пациентка после рецидива забеременела.

Заключение

В настоящее время не существует единого протокола, сохраняющего фертильность, лечения АГЭ и ранней стадии РЭ. Из возможных вариантов органосохраняющей терапии наиболее распространен пероральный прием гестагенов, доказавший свою эффективность, однако побочные эффекты при системном воздействии служат фактором, снижающим комплаенс пациенток. Снизить частоту нежелательных системных эффектов позволяет применение ЛНГ-ВМС изолированно либо в сочетании с пероральными гестагенами, агНРГ или метформинном, ассоциированное с низкой частотой рецидивов. С целью определения целесообразности сохраняющего фертильность лечения у пациенток с ранней стадией РЭ следует определять молекулярный подтип последнего ввиду наличия корреляции между ним и частотой достижения полного лекарственного патоморфоза. Необходимым дополнением гормонотерапии служит гистерорезектоскопия, обеспечивающая визуализацию с получением надлежащего образца операционного материала – биоптата эндометрия и удалением очага опухоли при наличии последнего. Наиболее перспективными маркерами для прогнозирования эффективности и безопасности терапии ЛНГ и МПА являются полиморфизмы генов CYP3A4/5. Окончание курса гормонотерапии должно сопровождаться назначением поддерживающего лечения в случае дальнейшего откладывания реализации репродуктивной функции с тщательным динамическим наблюдением. В случае рецидива возможно назначение повторного курса органосохраняющего лечения. При недостижении полного ответа спустя 6 мес терапии следует рассмотреть смену тактики на хирургическую. Для определения наиболее эффективного варианта гормонотерапии требуются дальнейшие исследования.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Н.М. Подзолкова – концептуализация; Ю.В. Денисова – написание (первоначальный вариант); А.А. Карпов, С.С. Лебедев, Р.Э. Кузнецов, Д.А. Сычев, Н.П. Денисенко, С.Н. Тучкова, В.А. Алимов, А.М. Данилов, Н.Ю. Огурцова, Н.П. Чижиков, Е.И. Закурдаев – написание (рецензирование и редактирование).

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. N.M. Podzolkova – conceptualization; Yu.V. Denisova – writing (original draft preparation); A.A. Karpov, S.S. Lebedev, R.E. Kuznetsov, D.A. Sychev, N.P. Denisenko, S.N. Tuchkova, V.A. Alimov, A.M. Danilov, N.Yu. Ogurtsova, N.P. Chizhikov, E.I. Zakurdaev – writing (review & editing).

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:12-39.
- 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;26:1081-91.
- Xi Y, Liu G, Liu D, et al. Efficacy and pregnancy outcomes of hysteroscopic surgery combined with progestin as fertility-sparing therapy in patients with early stage endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(2):583-90.
- Chen J, Cao D, Yang J, et al. Oncological and reproductive outcomes for gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitors or levonorgestrel releasing intra-uterine system in women with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(12):1561-7.
- Colombo N, Creutzberg C, Querleu D, et al. Appendix 5: Endometrial cancer: eUpdate published online 8 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers). *Ann Oncol*. 2017;28:iv153-6.
- Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16:170-99.
- Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: Current state and future strategies. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63:417-31.
- Yuk JS, Song JY, Lee JH, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems versus oral cyclic medroxyprogesterone acetate in endometrial hyperplasia therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1322-9.
- Emons G, Grundker C. The role of gonadotropin-releasing hormone (gnrh) in endometrial cancer. *Cells*. 2021;10(2):292.
- Tao M, Wu T, Zhou X, et al. Comparative effects of different treatments based on the levonorgestrel intrauterine system in endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia patients: a network meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(3):1315-29.
- Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD012658.
- Fang F, Xu H, Wu L, et al. LNG-IUS combined with progesterone ameliorates endometrial thickness and pregnancy outcomes of patients with early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Transl Res*. 2021;13(5):5412-9.
- Novikova OV, Nosov VB, Panov VA, 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):152-9.
- Tamauchi S, Nakagawa A, Yoshida K, et al. Update on the oncologic and obstetric outcomes of medroxyprogesterone acetate treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024;50(9):1614-21.
- 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;263:139-47.
- Casadio P, Guasina F, Talamo MR, 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.
- Dong YT, Guan J, Yang BY, et al. The long-term efficacy of metformin in megestrol acetate-based fertility-sparing treatment for patients with endometrial atypical hyperplasia and endometrioid endometrial cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2024;104(10):729-35.
- Gallo A, Catena U, Saccone G, et al. Conservative surgery in endometrial cancer. *J Clin Med*. 2021;11(1):183.
- 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.
- Mazzoni I, Corrado G, Morricone D, et al. Reproductive preservation for treatment of stage ia endometrial cancer in a young woman: Hysteroscopic resection. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:974-8.
- Giampaolino P, Di Spiezo 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):648-56. DOI:10.1016/j.jmig.2018.07.001
- Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, et al. Intraoperative dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(2):261-7.
- Kahramanoglu I. Hysteroscopic treatments for endometrial malignancies and premalignancies: state of the art. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2021;30(5):272-7.
- Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, et al. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;96(4):957-61.
- AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide; Munro MG, Storz K, et al. AAGL practice report: practice guidelines for the management of hysteroscopic distending media: Replaces Hysteroscopic Fluid Monitoring Guidelines. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7:167-8.
- 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;146:277-88.
- Lucchini SM, Esteban A, Nigra MA, et al. Updates on conservative management of endometrial cancer in patients younger than 45 years. *Gynecol Oncol*. 2021;161:802-9.
- Fan Z, Li H, Hu R, et al. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage ia endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:385-93.
- Wei J, Zhang W, Feng L, et al. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8034.
- Herrera Cappelletti E, Humann J, Torrejon R, et al. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28:282-95.
- Kim NK, Choi CH, Seong SJ, et al. Treatment outcomes according to various progestin treatment strategies in patients with atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia – Multicenter retrospective study (KGOG2033). *Gynecol Oncol*. 2024;183:68-73.
- Suzuki Y, Ferris JS, Chen L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device therapy vs oral progestin treatment for reproductive-aged patients with endometrial intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(5):653-64.
- Ogunbiyi MO, Oxley S, Graham R, Olaitan A. The oncological and reproductive outcomes of fertility-preserving treatments for stage 1 grade 1 endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2024;44(1):2294329.
- Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Facts Views Vis Obgyn*. 2023;15(1):3-23.
- Moreno I, Quiñones L, Catalán J, et al. Influencia de polimorfismos genéticos de CYP3A4/5 en la farmacocinética de levonorgestrel: estudio piloto. *Biomedica*. 2012;32(4):570-7 (in Spain).
- Zhu W, Zhang J, Yuan X, et al. Whole-exome sequencing reveals novel candidate single nucleotide variations for preventing adverse effects of levonorgestrel implantation. *Pharmacogenomics*. 2021;22(18):1185-99.
- Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3297-303.
- Zhang JW, Liu Y, Zhao JY, et al. Metabolic profiling and cytochrome P450 reaction phenotyping of medroxyprogesterone acetate. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(11):2292-8.
- Haas DW, Mngqibisa R, Francis J, et al. Pharmacogenetics of interaction between depot medroxyprogesterone acetate and efavirenz, rifampicin, and

- isoniazid during treatment of HIV and tuberculosis. *Pharmacogenet Genomics*. 2022;32(1):24-30.
40. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 - Triptorelin. 2023.
41. Food and Drug Administration. Prescribing Information: TRELSTAR. 2018. Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208956s000lbl.pdf. Accessed: 03.07.2025.
42. Gullo G, Etrusco A, Cucinella G, et al. Fertility-sparing approach in women affected by stage I and low-grade endometrial carcinoma: an updated overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22:11825.
43. Murakami I, Machida H, Morisada T, et al. Effects of a fertility-sparing re-treatment for recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a systematic literature review. *J Gynecol Oncol*. 2023;34(4):e49.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Денисова Юлия Вадимовна** – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Yulia.sheveleva.97@mail.ru

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Карпов Алексей Андреевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., зам. глав. врача по хирургии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», доц. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 9877-4166

Лебедев Сергей Сергеевич – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр., зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 2736-0683

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, доц., зав. гинекологическим отд.-нием №22 ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – акад. РАН, проф. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО, науч. рук. Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». SPIN-код: 4525-7556

Денисенко Наталья Павловна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО, ст. науч. сотр. Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». SPIN-код: 5883-6249

Тучкова Светлана Николаевна – мл. науч. сотр. отд. предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, мл. науч. сотр. отд. фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Алимов Владимир Александрович – канд. мед. наук, зав. онкогинекологическим отд.-нием №70 ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 6262-0720

Данилов Андрей Михайлович – онколог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Огурцова Наталия Юрьевна – врач-онколог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Чижиков Никита Павлович – зав. патологоанатомическим отд.-нием ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Закурдаев Евгений Иванович – канд. мед. наук, отв. за биопсийный раздел работы патологоанатомического отд.-ния ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина». SPIN-код: 2404-1579

✉ **Yulia V. Denisova** – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Yulia.sheveleva.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1753-0537

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Alexey A. Karpov – D. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-5142-1302

Sergey S. Lebedev – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5366-1281

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-1061-4271

Dmitry A. Sychev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Prof. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Natalia P. Denisenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Svetlana N. Tuchkova – MD, Jun. Res., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID: 0009-0001-2744-2752

Vladimir A. Alimov – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6423-3917

Andrey M. Danilov – MD, Oncol., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0009-0009-1292-2807

Natalia Yu. Ogurtsova – MD, Oncol., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0002-9762-6266

Nikita P. Chizhikov – MD, head of the pathological anatomy department, Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0009-0004-0584-8657

Evgenij I. Zakurdaev – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-8613-9609



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / Submitted: 05.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 04.11.2025
Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026