

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Коллектив авторов, 2020

Н.А. БАБАЕВА², И.Б. АНТОНОВА², С.В. ИВАШИНА²,
О.И. АЛЕШИКОВА², А.В. ЛЮСТИК², Л.А. АШРАФЯН^{1,2},**РАК ЭНДОМЕТРИЯ У МОЛОДЫХ:
ВОЗМОЖНОСТИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Минздрава России, Москва, Россия²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным гинекологическим раком. Около 2,9–14,4% больных РЭ имеют возраст 40 лет, и заболеваемость раком в этой возрастной группе растет. Большинство случаев РЭ у женщин этого возраста диагностируются на ранней стадии, без признаков инвазии в миометрий или метастазирования в лимфатические узлы. Таким образом, у таких пациенток высок уровень излечения, и качество жизни после лечения является важным фактором. Сохранение фертильности является одной из наиболее важных проблем качества жизни женщин в этом возрасте.

Описание. Пациентка Т., 33 лет, впервые обратилась в клинику с жалобами на обильные менструации. Проведены гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса. Получено гистологическое заключение: в полости матки высокодифференцированная эндометриодная аденокарцинома. Учитывая настоятельное желание пациентки сохранить фертильность, отсутствие беременностей и родов в анамнезе, репродуктивный возраст, начато консервативное лечение.

Заключение. Щадящее консервативное лечение для сохранения фертильности является высокоэффективным у молодых пациенток с IA стадией G1 первичной и рецидивной эндометриодной аденокарциномы эндометрия. Такой вид лечения безопасен и эффективен при четком соблюдении показаний, а также приверженности пациентки назначенной терапии.

Ключевые слова: начальный рак эндометрия, сохранение фертильности, рецидив рака эндометрия, гормональная терапия.

Вклад авторов. Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Алешикова О.И., Люстик А.В., Ашрафян Л.А.: концепция и дизайн исследования, сбор и систематизация данных по заявленной теме, подбор литературы и иллюстративного материала, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Алешикова О.И., Люстик А.В., Ашрафян Л.А. Рак эндометрия у молодых: возможности органосохраняющего лечения при рецидивах. Акушерство и гинекология. 2020; 1(Прил.): 130–6. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.130-136>

N.A. BABAIEVA², I.B. ANTONOVA², S.V. IVASHINA²,
O.I. ALESHIKOVA², A.V. LYUSTIK², L.A. ASHRAFYAN^{1,2}**THE FEASIBILITY OF FERTILITY-SPARING TREATMENT
OF YOUNG PATIENTS WITH RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER**¹V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Minzdrav of Russia, Moscow²Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology of Minzdrav of Russia, Moscow

Relevance. Endometrial cancer is the most prevalent gynecological cancer. About 2.9–14.4% of patients with endometrial cancer are aged below 40, and the incidence of cancer in this age group is on the rise. Most cases of endometrial cancer in women of this age are diagnosed at an early stage with no myometrial invasion and lymph node involvement. Therefore, such patients have a high cure rate, and for them, a quality of life is an extremely important outcome after treatment. Fertility preservation is one of the most important issues of long-term quality of life of cancer survivors of childbearing age.

Presentation A 33-year-old woman T. first presented with complaints of heavy menstrual bleeding. Her diagnostic evaluation included hysteroscopy and fractional curettage with a sampling of both the endometrial and the endocervical mucosa. Histopathological study revealed highly differentiated endometrial adenocarcinoma. Taking into account the patient's age, nulliparous status and her desire to preserve fertility, conservative treatment was initiated.

Conclusion *Conservative fertility-sparing treatment is highly effective in young patients with stage IA and G1 primary and recurrent endometrial adenocarcinoma. This treatment modality is safe and effective when applied to patients who met indications and most likely to comply with planned therapy.*

Keywords: *initial endometrial cancer, preservation of fertility, recurrence of endometrial cancer, hormonal therapy.*

Authors' contributions. Babaeva N.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Aleshikova O.I., Lyustik A.V., Ashrafyan L.A.: conception and design of the study, data collection and analysis, review of the relevant literature, manuscript preparation, and editing.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Babaeva N.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Aleshikova O.I., Lyustik A.V., Ashrafyan L.A. The feasibility of fertility-sparing treatment of young patients with recurrent endometrial cancer. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 1(Suppl): 130-6. (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.130-136>

Пик заболеваемости раком эндометрия (РЭ) приходится на возраст старше 50 лет, однако в настоящее время существует тенденция к омоложению больных РЭ [1]. Возможности органосохраняющего лечения начального РЭ находятся в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов (рис. 1), что обусловлено увеличением количества заболевших молодых женщин, а также тем, что в силу различных социально-экономических причин значительная часть женщин откладывают рождение даже первого ребенка на возрастной период старше 35 лет [1–3] (.).

Наиболее распространенными факторами риска развития РЭ у молодых женщин являются увеличение индекса массы тела (ИМТ), нерегулярные менструальные циклы. Риск развития РЭ увеличивается в 22 раза у женщин моложе 45 лет с ИМТ выше 35. Также молодые женщины могут иметь генетическую предрасположенность к развитию заболевания. Женщины с синдромом Линча или наследственным неполипозным раком толстой кишки (HNPCC) подвергаются повышенному риску развития РЭ, толстой кишки и яичников. Некоторые авторы предполагают, что риск для этих женщин составляет до 34% [3].

Учитывая ведущую роль в возникновении данного заболевания избыточного влияния на ткань эндометрия эстрогенов и дефицита прогестерона, гормональная терапия начального РЭ заключается в назначении высоких доз гестагенов, воздействие которых приводит к атрофическим изменениям в эндометрии и ремиссии заболевания, на фоне чего возможно проведение терапии, направленной на восстановление репродуктивной функции [4, 5].

История самостоятельной гормональной терапии РЭ берет начало в 50-х гг. прошлого столетия, когда начали использовать гестагены для лечения патологии эндометрия. Первым отечественным онкогинекологом, успешно применившим гестагены для лечения высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия, является Ян Владимирович Бохман, который в 1985 г. успешно вылечил пациентку от данной патологии, и впоследствии пациентка смогла забеременеть.

Ранее в терапии начальных форм РЭ чаще всего применялся 12,5% масляный раствор 17 оксипрогестерон-капроната, медроксипрогестерон ацетат в высоких дозировках или мегестрол 160 мг/сут до достижения полной атрофии эндометрия и под

контролем морфологического исследования состояния эндометрия каждые 3 месяца. Эффективность такой терапии достигала 80%, однако она достаточно тяжело переносится женщинами, страдающими от побочных метаболических эффектов данной терапии. С 90-х гг. прошлого века начали использовать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в сочетании с прогестинами. Дальнейшее совершенствование методик консервативного лечения РЭ привело к разработке комбинированного метода лечения начального РЭ с применением гестагенов в виде левоноргестрелсодержащей внутриматочной гормональной системы (ВМС) и ингибирующего воздействия аГнРГ на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза.

Установка ВМС позволяет контролировать состояние эндометрия путем проведения пайпель-биопсии без извлечения ВМС. Что позволяет осуществлять длительную терапию гестагенами у пациенток, не планирующих беременность в настоящее время. По данным отечественных авторов, эффективность такой терапии при РЭ составляет более 80% [5]. Несмотря на длительную историю консервативного лечения, до настоящего времени в мире нет четких рекомендаций о дозах, продолжительности, пути введения и последующем лечении прогестинами.

Проспективные исследования показали, что левоноргестрел-высвобождающая ВМС связана с большей регрессией гистологии, более низкими показателями рецидивов и более низкими показателями гистерэктомии [6] .

Метаанализ данных о качестве жизни показал превосходство ВМС, высвобождающих левоноргестрел, по сравнению с пероральными прогестеронами, с уменьшением прибавки в весе, нарушений сна, головных болей и расстройств настроения. Рецидив может возникать в 50% случаев [6], но второй цикл лечения прогестероном был связан с хорошим уровнем ответа у 89% пациентов [7]. Своевременное обращение к репродуктивному эндокринологу имеет решающее значение для минимизации времени до зачатия, поскольку у этих пациенток, как правило, есть другие факторы, которые могут способствовать бесплодию, например, ожирение, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и возраст. Кроме того, появляются доказательства использования метформина у больных

РЭ. В ретроспективном исследовании с участием 985 пациентов изучали больных диабетом и РЭ и разделили их на две группы в зависимости от того, принимали ли они метформин или нет [8]. Те, кто принимал метформин, имели большую общую выживаемость после поправки на возраст, клиническую стадию, степень, химиотерапию, лучевую терапию и наличие гиперлипидемии. После завершения репродуктивной функции рекомендуется проведение гистерэктомии.

Недавно был проведен метаанализ 28 исследований, в которых участвовали 1038 женщин с диагнозом РЭ на ранней стадии, или комплексная атипичная гиперплазия [9]. Результаты показали, что консервативное лечение прогестинами имело суммарный показатель полного ответа (CR) 71%. Обобщенные результаты показали, что 34% женщин забеременели, однако только 20% из них родили живых новорожденных. Общий показатель CR для женщин, использующих ВМС, составил 76%, а общий показатель рецидивов составил 9%. У женщин, применявших левоноргестрелсодержащую ВМС, беременности отмечены в 18%, а 14% родили живых новорожденных. У пациенток, использующих прогестины + ВМС, суммарный показатель CR составил 87%; среди этих пациенток 40% забеременели, а 35% родили живых новорожденных [9].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости четкой формулировки показаний к консервативной терапии РЭ и настройке пациентки на лечение, так как при применении хирургической тактики вероятность прогрессирования при I стадии РЭ не превышает 5% [10].

Важным аспектом лечения является восстановление регулярного менструального цикла после окончания гормональной терапии ввиду продолжающихся ановуляторных циклов, что вновь может приводить к гиперэстрогении и возникновению рецидива заболевания [4, 11].

Клиническое наблюдение

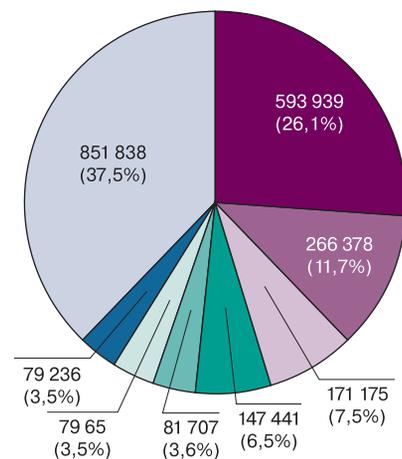
Пациентка Т., 33 лет, впервые обратилась в клинику с жалобами на обильные менструации. Проведены гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса. Получено гистологическое заключение: в полости матки высококодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома (рис. 2, 3). Учитывая настоятельное желание пациентки сохранить фертильность, отсутствие беременностей и родов в анамнезе, репродуктивный возраст, начато лечение медроксипрогестерона ацетатом в течение 6 месяцев (500 мг в день 3 месяца, далее 500 мг через день 3 месяца) с контрольным диагностическим выскабливанием через 6 месяцев и ежемесячным ультразвуковым контролем на фоне лечения. Далее пациентка принимала комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение 1 года, контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и биопсия эндометрия проводились каждые 3 месяца.

На этом фоне через год и 6 месяцев после лечения диагностирован рецидив заболевания. Пациентке проведено комплексное обследование, включавшее раздельное выскабливание, гистероскопию, УЗИ с цветовым доплеровским картированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием. Гистологическое заключение: высококодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. Иммуногистохимическое исследование: реакция с антителами к рецепторам эстрогена положительна в 90% ядер опухолевых клеток, интенсивное окрашивание, реакция с антителами к рецепторам прогестерона положительна в 97%. Начат курс консервативной гормональной терапии: медроксипрогестерона ацетат+аГНРГ в течение 6 месяцев. После достижения атрофии эндометрия, подтвержденной данными контрольного исследования (УЗИ, гистероскопия, гистологическое заключение), пациентка принимала КОК и в течение некоторого времени к врачу не обращалась.

Следующий рецидив был диагностирован через год после окончания курса консервативной гормональной терапии (рис. 4, 5). Учитывая настоятельное желание пациентки, было вновь принято решение после дообследования начать проведение органосох-

Рис. 1. Распространенность различных видов злокачественных новообразований в Российской Федерации среди женщин (Национальное агентство по борьбе с опухолями) 2018 г.

Частота злокачественных новообразований в 2018 г. среди женщин Российской Федерации во всех возрастных группах



Общее количество случаев – 2 271 366

- Молочная железа
- Колоректальный рак
- Рак легкого
- Рак тела матки
- Рак яичников
- Меланома кожи
- Рак шейки матки
- Другие локализации

раняющего консервативного лечения. Была установлена левоноргестрелсодержащая ВМС, и пациентка получала аГнРГ в течение 6 месяцев. Далее, после контрольного выскабливания и морфологического подтверждения отсутствия опухоли в соскобе из полости матки, пациентка принимала КОК в течение 6 месяцев.

Пациентка находилась под тщательным динамическим контролем (выполняли УЗИ органов малого таза и биопсию эндометрия каждые 3 месяца), несмотря на это через 2 года 3 месяца диагностирован повторный рецидив РЭ. Пациентке было предложено хирургическое лечение, от которого она категорически отказалась, после чего

Рис. 2. Пациентка Т. Ультразвуковое исследование (а, б) и эндоскопическая картина (в) до начала лечения

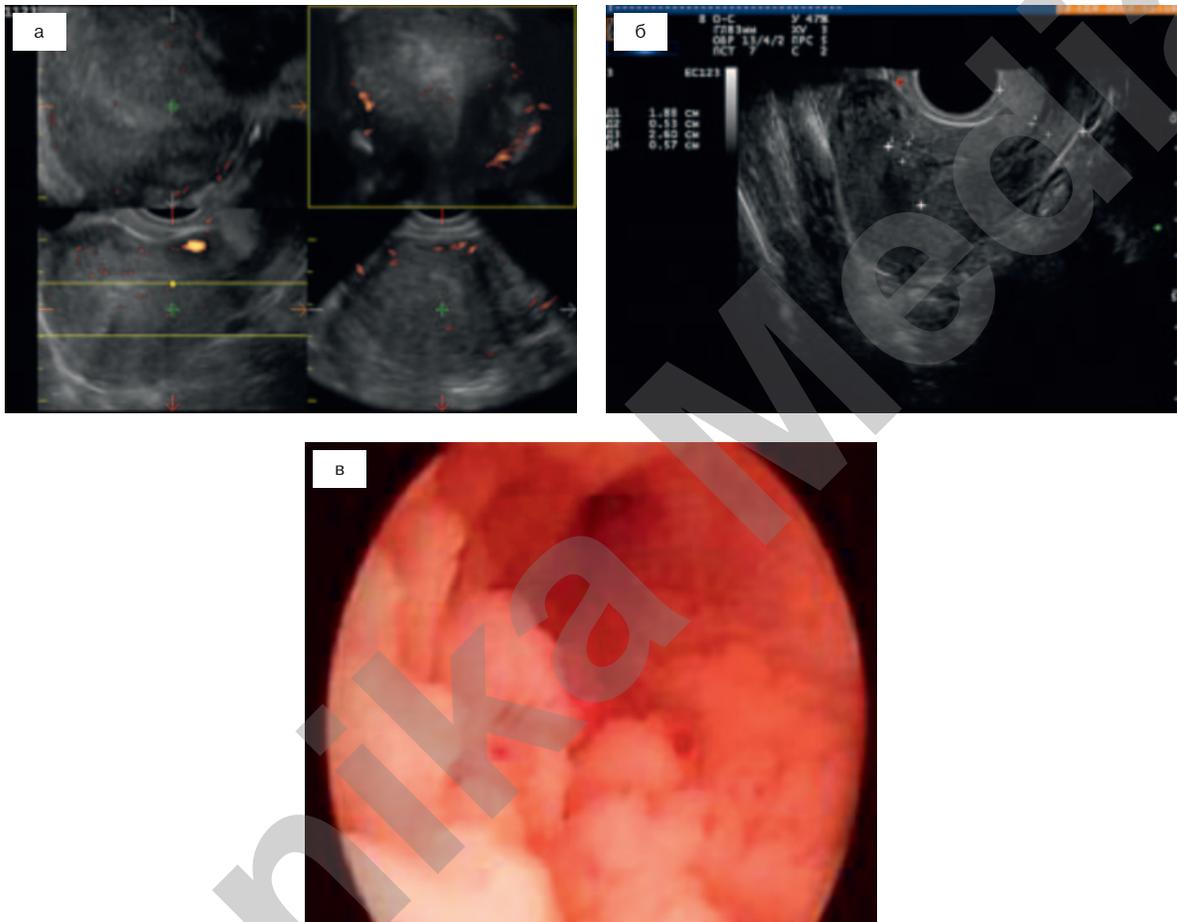


Рис. 3. Гистологическое исследование. Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия (а), атрофия эндометрия (б) после проведения гормональной терапии

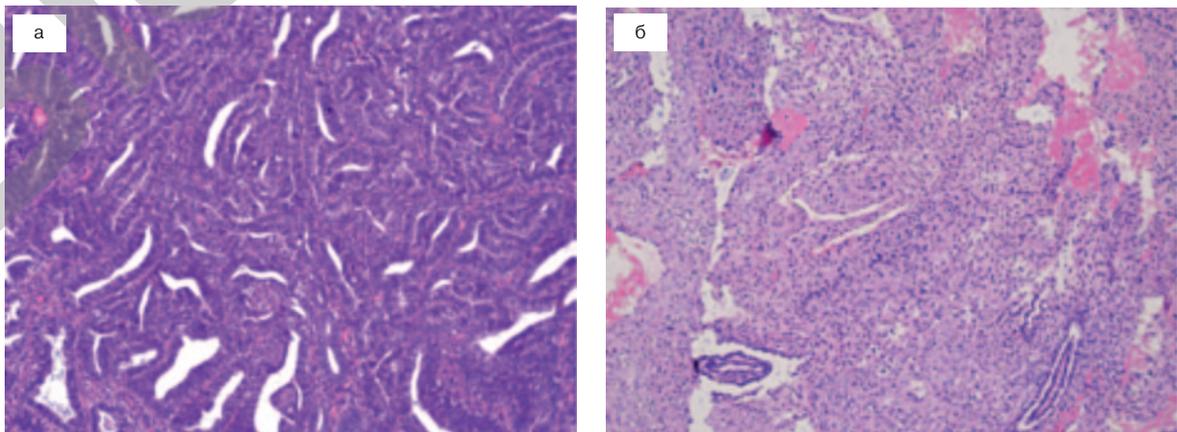
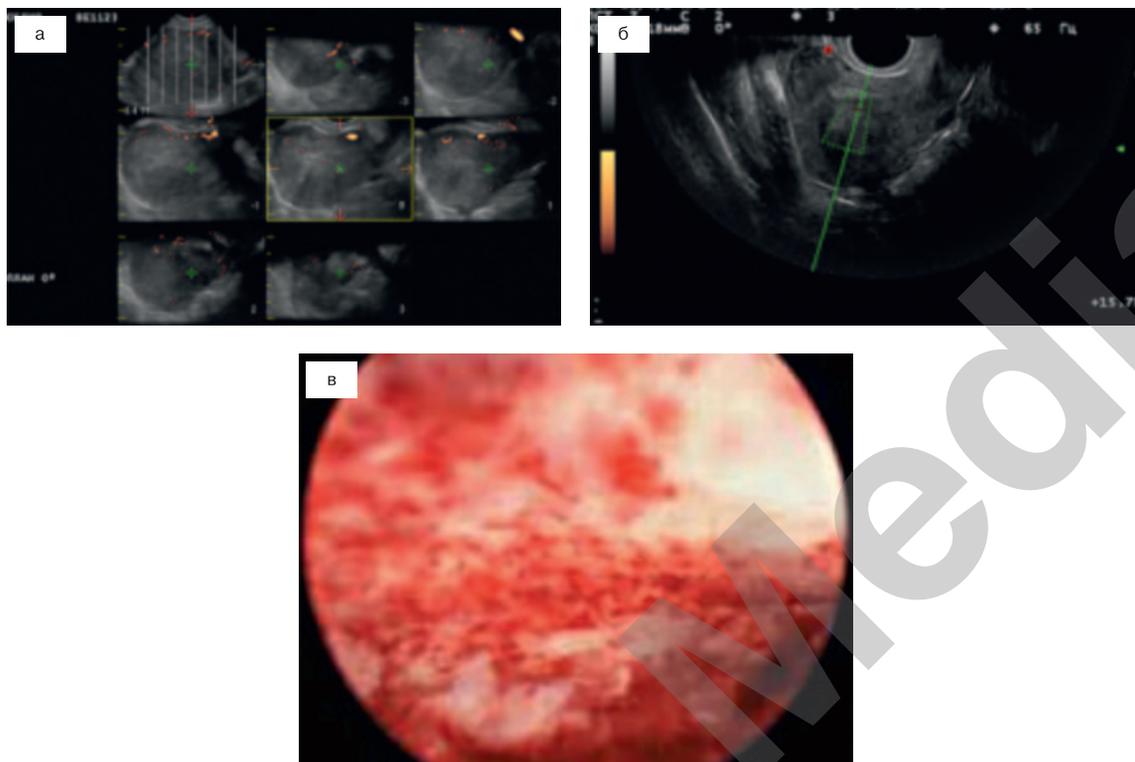


Рис. 4. Пациентка Т. Ультразвуковое исследование (а, б) и эндоскопическая картина (в) рецидива рака эндометрия

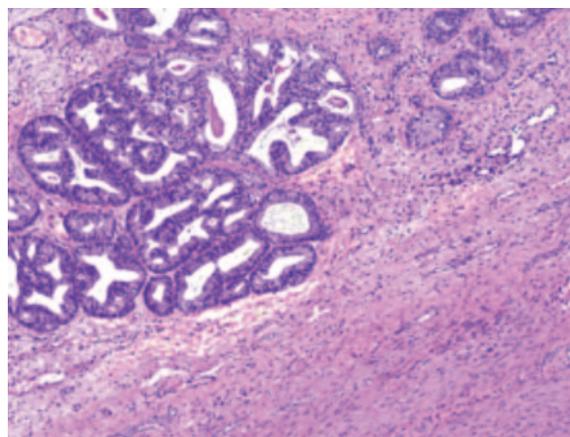


вновь установлена левоноргестрелсодержащая ВМС+антиэстрогены 20 мг+индол-3-карбинол 6 месяцев. В настоящее время пациентка планирует беременность с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). После окончания противорецидивного лечения прошло более года. В настоящее время без прогрессирования.

Таким образом, консервативное лечение начального РЭ, а также рецидивов РЭ у пациенток, желающих сохранить фертильность в репродуктивном возрасте, возможно, и следует проводить, но лишь под контролем специалистов, имеющих опыт такого лечения и при тщательном соблюдении следующих условий:

- стадия заболевания IA (T1AN0M0);
- высокая дифференцировка опухоли;
- отсутствие признаков инвазивного роста опухоли в миометрий,
- подтвержденные данными УЗИ с доплерографией и МРТ с внутривенным контрастированием;
- отсутствие данных за распространение опухоли на ткань яичников, тазовых лимфатических узлов и признаков отдаленного метастазирования (подтвержденные данными исследований);
- репродуктивный возраст пациентки;
- настойчивое желание пациентки сохранить фертильность;
- чувствительность опухоли к гормональной терапии, по данным иммуногистохимического исследования (ER+ и PR+) (не обязательно) [1];
- информированность пациентки о возможных вариантах лечения и потенциальных рисках;

Рис. 5. Гистологическое исследование: очаг высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы



- информированное согласие о планируемом лечении;
- настрой пациентки на длительную терапию и соблюдение рекомендаций врача по срокам лечения и дальнейшего тщательного наблюдения.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что поддерживающее лечение низкими дозами прогестиннов в циклическом режиме или прогестинсодержащей ВМС связано с более низким риском рецидива РЭ [7, 11, 12].

Заключение

Пациентки, желающие отложить беременность, должны продолжать поддерживающее лечение до тех пор, пока они не будут готовы забеременеть. Напротив, женщины, планирующие беременность, должны попытаться сделать это сразу же, как только будет достигнут полный ответ на лечение, потому что беременность также связана с уменьшением риска рецидива РЭ, вследствие воздействия высоких концентраций собственного прогестерона во время беременности.

Таким образом, следует отметить, что щадящее консервативное лечение для сохранения фертильности является высокоэффективным у молодых пациенток с IA стадией G1 первичной и рецидивной эндометриальной аденокарциномы эндометрия. Такой вид лечения безопасен и эффективен при четком соблюдении показаний, а также приверженности пациентки назначенной терапии.

Литература/References

1. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27(1): 16-41. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 234 с. [Karpin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. M., 2018. 234 s. (in Russ.)]
3. Lancaster J.M., Powell C.B., Chen L.M., Richardson D.L. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol. 2015; 136: 3-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.009
4. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Волченко Н.Н., et al. Лечение рецидивов атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 1: 68-76. [Novikova O.V., Novikova E.G., Volchenko N.N. Treatment of recurrences of atypical hyperplasia and early endometrial cancer after prior conservative treatment. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2018; 1: 68-76. (in Russ.)]
5. Pronin S.M., Novikova O.V., Andreeva Iu.Yu. Применение рилизинг-систем и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 1: 40-3. [Pronin S.M., Novikova O.V., Andreeva Iu. Yu. The use of releasing systems and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena. 2013; 2(1): 40-3. (In Russ.)]
6. Gallos I.D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J.K. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. Hum. Reprod. 2013; 28: 1231-6. doi: 10.1093/humrep/det049
7. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M., Kim K.R., Kim Y.T., 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: 868-74. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.017
8. Nevadunsky N.S., Van Arsdale, A. Strickler H.D., Moadel A., Kaur G. Frimer M., et al. Metformin use and endometrial cancer survival. Gynecol Oncol. 2014; 132: 236-40 doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.026.
9. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: a meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2017; 96(37): e8034. doi: 10.1097/MD.00000000000008034
10. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke W.M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye AB., Brewer M., Boruta D., Herzog T.J., Shahin F.A.; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: A review and current management strategies: part II. Gynecol Oncol. 2014; 134(2): 393-402. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.00
11. Yamagami W., Susumu N., Makabe T. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? J Gynecol Oncol. 2018; 29(2): e21. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e21
12. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018; 16(2): 170-99. doi: 10.6004/jncn.2018.0006.

Поступила 19.12.2019

Принята в печать 27.12.2019

Received 19.12.2019

Accepted 27.12.2019

Сведения об авторах:

Бабаева Наталья Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва. E-mail: natbabaeva@yandex.ru

Антонова Ирина Борисовна, д.м.н., заведующая отделом профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва. Тел.: +7 (499) 120-60-77. E-mail: iran24@yandex.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Ивашина Светлана Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва. E-mail: s.vashina@bk.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Алешикова Ольга Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва. Тел.: +7 (499) 120-60-77. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com. 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Лютстик Анна Валерьевна Lyustik Anna Valeryevna - кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва. 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Ашрафян Левон Андреевич, академик РАН, директор института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова», главный научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Тел.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: levaa2004@yahoo.com. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

About the authors:

Nataliya A. Babaeva, MD, Leading Researcher, Department of Prevention, Comprehensive Diagnosis and Treatment of Gynecological Diseases, Federal State Budgetary Scientific Research Center of the Russian Ministry of Health, Moscow. E-mail: natbabaeva@yandex.ru. 117997, Russia, Moscow, ul. Profsoyuznaya, 86.

Irina B. Antonova, MD, Head of the Department of Prevention, Comprehensive Diagnosis and Treatment of Gynecological Diseases, Federal State Budget Scientific Center of the Russian Center for Reconstruction and Development, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. E-mail: natbabaeva@yandex.ru. 117997, Russia, Moscow, ul. Profsoyuznaya, 86.

Svetlana V. Ivashina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Prevention, Comprehensive Diagnosis and Treatment of Gynecological Diseases, Federal State Budget Scientific Center, Scientific Center of the Russian Ministry of Health, Moscow. E-mail: s.ivashina@bk.ru. 117997, Russia, Moscow, ul. Profsoyuznaya, 86.

Olga I. Aleshikova, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Prevention, Comprehensive Diagnosis and Treatment of Gynecological Diseases, Federal State Budgetary Scientific Research Center of the Russian Ministry of Health, Moscow. E-mail: s.ivashina@bk.ru Тел.: +7 (499) 120-60-77. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com. 117997, Russia, Moscow, ul. Profsoyuznaya, 86.

Anna V. Lyustik, candidate of medical sciences, junior researcher, department of prevention, comprehensive diagnosis and treatment of gynecological diseases Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of X-Ray Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russia, Moscow, ul. Profsoyuznaya, 86.

Levon A. Ashrafyan, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov", Chief Researcher, Department of Prevention, Comprehensive Diagnosis and Treatment of Gynecological Diseases, Federal State Budget Scientific Center of the Russian Center for Reconstruction and Human Rights, Moscow. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: levaa2004@yahoo.com. 117997, Russia, Moscow, ul. Profsoyuznaya, 86.

Бионика Media