

НОВЫЙ ВАРИАНТ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ С СОХРАНЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ

**О.В. Новикова¹, Ч.А. Аvasова¹, Е.Г. Новикова¹, К.В. Краснополяская²,
Ю.А. Лозовая³, А.В. Чархифалакян⁴**

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

³ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

⁴ ФМБА ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

Цель исследования. Оценка эффективности нового варианта гормонотерапии с использованием внутриматочной левоноргестрел-содержащей системы (ЛС-ВМС) мирена и агониста гонадотропин-рилизинг гормона бусерелина.

Материалы и методы. В период с августа 2015 по ноябрь 2017 г. в проспективное исследование было включено 27 пациенток репродуктивного возраста, которым проводилось консервативное гормональное лечение по поводу атипичической гиперплазии эндометрия (АГЭ) ($n = 20$) и начального рака эндометрия (РЭ) ($n = 7$) с использованием ЛС-ВМС мирены и бусерелина.

Результаты. Медиана возраста на момент начала лечения составила 33 года (от 25 до 43 лет). Частота полного ответа в группе АГЭ составила 95% (19/20) и 100% в группе РЭ (7/7). Не удалось достичь излечения у одной из 27 пациенток, несмотря на увеличение длительности лечения до 11 мес. На момент окончания онкологического этапа лишь 14 пациенток (54%) сохранили репродуктивные намерения. Попытки достижения беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) были предприняты у 6 из 14 пациенток (43%). Частота родов составила 43% среди пациенток, сохранивших репродуктивные намерения после излечения, и 22% среди всех больных, включенных в исследование. Пациентки прослежены после окончания лечения в сроки от 6 до 41 мес. (медиана — 23 мес.). Показатели безрецидивной выживаемости составили 96% через 12 мес. и 88% через 25 мес. Рецидивы выявлены у двух пациенток через 9 и 25 мес. после окончания лечения.

Выводы. Сочетание ЛС-ВМС мирены и бусерелина является эффективным методом консервативного лечения молодых пациенток с диагнозом АГЭ и начального РЭ. Для последующей реализации репродуктивной функции возможно применение ВРТ. После окончания гормонотерапии рекомендуется регулярное обследование пациенток в связи с риском рецидивов.

Ключевые слова: рак эндометрия, атипичическая гиперплазия эндометрия, сохранение фертильности, гормонотерапия.

NEW VARIANT OF HORMONAL TREATMENT FOR ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND AN EARLY ENDOMETRIAL CANCER WITH FERTILITY PRESERVATION

**O.V. Novikova¹, Ch.A. Avasova¹, E.G. Novikova¹, K.V. Krasnopolskaya²,
Yu.A. Lozovaya³, A.V. Charkhifalakyani⁴**

¹ P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region « Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology»

³ Medical Scientific Center of Radiology named after A.F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁴ Federal Medical Biological Agency Federal State Budgetary Institution « State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical Center of Biophysics»

Objective of the study — is to evaluate the effectiveness of the new variant of hormonal therapy using levonorgestrel — releasing intrauterine system (LR-IUS) mirena and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist) buserelin.

Materials and Methods. Prospective study was conducted for the period from August 2015 to November 2017 and included 27 patients of reproductive age who underwent conservative hormonal treatment for atypical endometrial hyperplasia ($n = 20$) and early endometrial cancer ($n = 7$) using levonorgestrel — releasing intrauterine system (LR-IUS) mirena and buserelin.

Results. The median age at the moment of the beginning of the treatment was 33 years (from 25 to 43 years). Complete response rate in the group of patients with atypical endometrial hyperplasia made up 95% (19/20) and 100% in the group of patients with endometrial cancer (7/7). One patient of 27 didn't achieve recovery despite the treatment prolonged to 11 months. At the time when oncologic stage was completed only 14 patients (54%) kept their reproductive intentions. Attempts to achieve pregnancy using assisted reproductive technologies were undertaken in 6 patients of 14 (43%). The birth rate was 43% among the patients who had kept reproductive intentions after recovery and 22% among all patients included in the study. The patients were followed up after the termination of treatment for the periods from 6 to 41 months (the median is 23 months). The rates of relapse — free survival made up 96% in 12 months and 88% in 25 months. Recurrence was identified in two patients in 9 and 25 months after the end of the treatment.

Conclusions. The combination of levonorgestrel — releasing intrauterine system (LR-IUS) mirena and buserelin is an effective method of conservative treatment of young patients with atypical endometrial hyperplasia and an early endometrial cancer. For further implementation of reproductive function it is possible to use assisted reproductive technologies. After the end of hormonal treatment due to the risk of recurrence it is recommended that patients must be followed-up on regular basis.

Keywords: endometrial cancer; atypical endometrial hyperplasia, fertility preservation, hormone therapy.

Рак эндометрия (РЭ) является заболеванием женщин постменопаузального возраста, но в редких случаях может быть диагностирован и у пациенток репродуктивного возраста. В такой клинической ситуации перед онкогинекологом практически неизбежно встает вопрос не только об излечении молодой пациентки, но и о возможности сохранения фертильности [1–3]. РЭ занимает первое место в структуре гинекологического рака в России. По данным официальной статистики, в 2016 г. в РФ зарегистрировано 25 096 новых случаев РЭ. У 5,2% пациенток диагноз был установлен в репродуктивном возрасте (от 18 до 45 лет), что в абсолютных числах составило 1317 человек. Отмечается неуклонный рост заболеваемости РЭ, за последние 10 лет (2006–2016 гг.) прирост составил 38,45%, в том числе и в группе пациенток молодого возраста [4].

Атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ) представляет собой истинный предрак тела матки. На долю АГЭ приходится 10% среди всех гистологических диагнозов гиперплазии эндометрия [5]. В 1985 г. Kurman и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором 170 пациенток с различными вариантами гиперплазии эндометрия наблюдались не менее года без лечения (от года до 27 лет, в среднем 13 лет). Частота прогрессирования комплексной АГЭ в инвазивный РЭ составила 29% [6].

Спустя 25 лет его результаты были подтверждены работой Lacey и соавт. (2010). Исследование включало 7947 женщин, риск прогрессирования АГЭ в РЭ через 20 лет составил 28% для АГЭ в сравнении с 5% для гиперплазии эндометрия без атипии [7]. При установлении диагноза АГЭ по результатам биопсии эндометрия или раздельного диагностического выскабливания (РДВ) у значительной части пациенток плановое гистологическое исследование после гистерэктомии выявляет РЭ в среднем в 37% случаев [8]. Эти два фактора — высокая частота прогрессирования АГЭ в инвазивный РЭ и ограниченные возможности дифференциальной диагностики АГЭ и РЭ — послужили основанием для разработки и использования единых подходов в консервативном лечении АГЭ и РЭ у молодых.

В настоящее время лечение начального РЭ и АГЭ с сохранением фертильности для молодых пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию, предлагают американские (NCCN), европейские (ESMO) и российские клинические рекомендации, однако единых стандартов в схемах и длительности гормонотерапии нет [9, 10]. В частности, в рекомендациях Российского общества клинических онкологов 2017 г. и Ассоциации онкологов России 2017 г. указывается, что органосохраняющее лечение рака тела матки следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт [11, 12].

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена занимается консервативным лечением предрака и начального РЭ с середины 70-х годов прошлого века [13], и до настоящего времени в клинике продолжают изучение данного метода лечения и поиск возможных путей улучшения онкологических и репродуктивных результатов. Целью данного исследования являлась оценка эффективности нового варианта гормонотерапии с использованием внутриматочной левоноргестрел-содержащей системы (ЛС-ВМС) мирена и агониста гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) препарата бусерелин.

Материалы и методы

В период с августа 2015 г. по ноябрь 2017 г. в проспективное исследование было включено 27 пациенток репродуктивного возраста, которым проводилось консервативное гормональное лечение по поводу АГЭ и начального РЭ с использованием ВМС мирены и бусерелина.

Критериями отбора пациенток для консервативного лечения являлись: возраст до 45 лет; настойчивое желание пациентки сохранить репродуктивную функцию; гистологический диагноз АГЭ или эндометриоидной аденокарциномы высокой или умеренной степени дифференцировки; клиническая стадия рака эндометрия по FIGO Ia; отсутствие признаков инвазии опухоли по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза; отсутствие деформации полости матки; отсутствие противопоказаний к последующему вынашиванию беременности и родам после окончания лечения; информированное согласие пациентки.

При планировании данного исследования были определены две схемы гормонотерапии в зависимости от исходного гистологического диагноза. Для пациенток с АГЭ предполагали использовать в течение трех месяцев ВМС мирену и бусерелин, далее три месяца лечение продолжали только ВМС миреной. При исходном диагнозе РЭ в течение шести месяцев назначали ВМС мирену в сочетании с бусерелином. Бусерелин вводили внутримышечно в дозе 3,75 мг с интервалом 28 дней. Обследование проводилось через три и шесть месяцев

от начала гормонотерапии и включало УЗИ малого таза, гистероскопию и РДВ. При полном ответе по результатам гистологического исследования через шесть месяцев (отсутствие атипических изменений в эндометрии) лечение считали завершённым и пациенткам рекомендовали в кратчайшие сроки реализацию репродуктивной функции. При отсутствии полного ответа вопрос о возможности продолжения гормонотерапии или выполнении гистерэктомии решался индивидуально.

После завершения первичного консервативного лечения АГЭ и начального РЭ пациенткам рекомендовали динамическое наблюдение, включавшее гинекологический осмотр и УЗИ малого таза каждые три месяца, гистологическое исследование эндометрия — каждые шесть месяцев. При наличии жалоб или выявлении патологии при УЗИ (подозрение на рецидив заболевания, образования в яичниках) применялись дополнительные методы диагностики, включая МРТ малого таза с контрастированием, цервикогистероскопию, РДВ. В случае выявления рецидива АГЭ или РЭ индивидуально вырабатывался план лечения с учетом распространенности заболевания и репродуктивных намерений пациентки. Лечение рецидивов проводилось также в МНИОИ им. П.А. Герцена.

Результаты

Общая характеристика 27 пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Медиана возраста на момент начала лечения составила 33 года (от 25 до 43 лет). Патология эндометрия не имела симптомов у 12 пациенток (44%), у 10 из них АГЭ и РЭ были выявлены при обследовании по поводу бесплодия и у двоих пациенток — при плановом профилактическом обследовании. Причиной обращения к гинекологу у 13 женщин (48%) являлись нарушения цикла в виде ациклических кровянистых выделений или обильных менструаций, две пациентки обратились по поводу задержек менструаций. Нормальный индекс массы тела (ИМТ) имели 48% женщин, избыточный вес — три пациентки, 41% страдали ожирением (ИМТ 30 и более). До выявления заболевания эндометрия беременности в анамнезе были у 10 пациенток, однако лишь у четырех женщин эти

Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Характеристика	Все пациентки (n = 27)
Возраст	Медиана 33 года (25–43 года)
Симптомы: отсутствовали олигоменорея ациклические кровянистые выделения, меноррагии	12 (44%) 2 (8%) 13 (48%)
ИМТ: норма 18,5–24,9 избыточный вес 25,0–29,9 ожирение 30,0 и более	13 (48%) 3 (11%) 11 (41%)
Репродуктивная функция до лечения: беременности роды первичное бесплодие	10 4 (15%) 10 (37%)
Гистологический диагноз исходно: АГЭ РЭ, в том числе: РЭ Grade 1 РЭ Grade 2	20 (74%) 7 (26%) 5 2

беременности завершились родами (15%), у остальных шести — медицинским абортom или самопроизвольным выкидышем. Первичное бесплодие имели 10 женщин. Таким образом, большинство пациенток (85%, 23/27) не реализовали репродуктивную функцию и не имели детей на момент установления диагноза АГЭ или РЭ. Исходный гистологический диагноз соответствовал АГЭ у 20 пациенток, эндометриоидной аденокарциноме — у семи больных, среди них у пяти пациенток РЭ имел высокую степень дифференцировки (Grade 1) и в двух случаях умеренную (Grade 2). Пациенток с признаками начальной инвазии опухоли в миометрий в данном исследовании не было.

В зависимости от гистологического диагноза до начала гормонотерапии 27 пациенток, включенных в исследование, были разделены

на две группы: группу АГЭ составили 20 пациенток и группу РЭ — семь больных. Результаты гормонального лечения представлены в табл. 2.

В группе АГЭ при РДВ через три месяца от начала лечения (ВМС мирена + бусерелин) у 18/20 пациенток установлен полный ответ в виде отсутствия атипических изменений в эндометрии. У этих 18 больных, согласно изучаемой схеме гормонотерапии, лечение было продолжено в течение еще трех месяцев с использованием только ВМС мирены без добавления бусерелина. У одной пациентки через три месяца сохранялась АГЭ, еще у одной выявлен РЭ без инвазии в миометрий по данным УЗИ и МРТ. В этих двух случаях лечение было продолжено еще три месяца, но с сочетанием ВМС мирены и бусерелина. При РДВ

Результаты гистологического исследования эндометрия на фоне гормонального лечения АГЭ и начального РЭ

Заболевание	Пациентки, n	Гистологическое исследование через 3 мес.			Гистологическое исследование через 6 мес.	
		без атипии	АГЭ	РЭ	без атипии	РЭ
АГЭ	20	18	1	1	19	1
РЭ	7	5	1	1	7	
Всего	27	23	2	2	26	1

через шесть месяцев от начала лечения полный ответ зафиксирован у 19 больных. В одном случае у пациентки с гистологическим диагнозом РЭ через три месяца гормонотерапия продолжена сочетанием ВМС мирены, бусерелина и проверки, такой же гистологический диагноз остался и через шесть месяцев. Гормонотерапия была продлена по этой же схеме до 11 мес., без эффекта, выполнена лапароскопическая гистерэктомия. Пациентка жива без признаков рецидива через 15 мес. после операции.

В группе РЭ при РДВ через три месяца от начала лечения (ВМС мирена + бусерелин) у 5/7 пациенток установлен полный ответ. У одной пациентки сохранялись изменения в эндометрии, соответствующие РЭ, и у одной больной была зафиксирована АГЭ. Всем семерым пациенткам этой группы лечение было продолжено до шести месяцев с использованием ВМС мирены и бусерелина. При РДВ через шесть месяцев во всех случаях установлен полный ответ.

Таким образом, эффективность гормонотерапии в группе АГЭ составила 95% (19/20) и 100% в группе РЭ (7/7). Не удалось достичь излечения у одной из 27 пациенток, включенных в исследование, несмотря на увеличение длительности лечения до 11 мес.

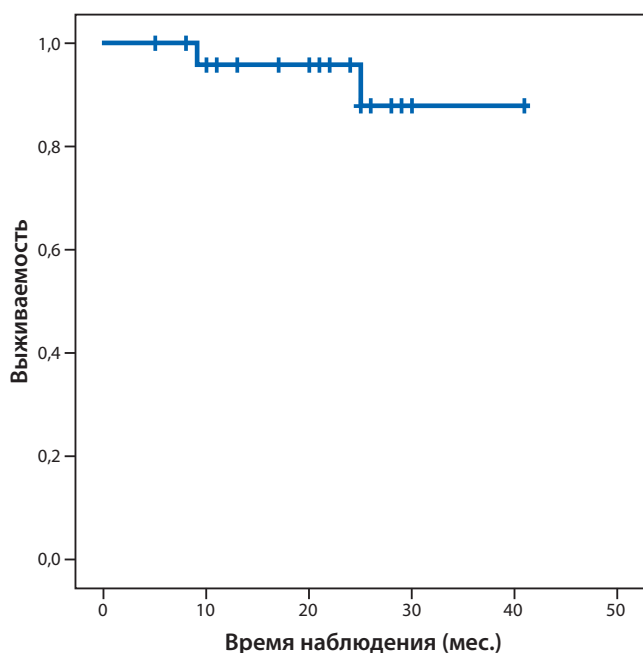


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость после гормонотерапии АГЭ и начального РЭ с использованием ВМС мирены и бусерелина

При установлении излечения всем 26 пациенткам была разрешена беременность и рекомендована реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки, по показаниям с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на настойчивое желание пациенток иметь в будущем детей, что обсуждалось перед началом консервативного лечения АГЭ и РЭ, на момент окончания онкологического этапа лишь 14 из них (54%) сохранили репродуктивные намерения. В качестве основной причины отказа от беременности пациентки называли отсутствие полового партнера. Среди 12 женщин, не планировавших беременность, у девяти пациенток ВМС мирена была оставлена в полости матки с целью профилактики рецидива.

Попытки достижения беременности с применением ВРТ были предприняты у шести из 14 пациенток (43%), планировавших беременность. Всего беременности наступили у восьми женщин (57% от планировавших), включая три беременности после ВРТ. Шесть женщин родили здоровых доношенных детей, у одной пациентки был самопроизвольный выкидыш в первом триместре и у одной диагностирована внематочная беременность. Таким образом, частота родов составила 43% среди пациенток, сохранивших репродуктивные намерения после излечения, и 22% среди всех больных, включенных в исследование.

Пациентки прослежены после окончания лечения в сроки от 6 до 41 мес., медиана длительности наблюдения — 23 мес. Показатели безрецидивной выживаемости составили 96% через 12 мес. и 88% — через 25 мес. (рис. 1). Рецидивы выявлены у двоих пациенток через 9 и 25 мес. после окончания лечения.

У пациентки 33 лет с исходным диагнозом РЭ через четыре месяца после излечения и удаления ВМС мирены наступила беременность, завершившаяся самопроизвольным выкидышем на сроке 5–6 недель. При плановом обследовании через девять месяцев после излечения установлен рецидив в виде Grade 2 эндометриоидной аденокарциномы без признаков инвазии в миометрий по данным УЗИ и МРТ. Проведен повторный курс гормонотерапии, и через шесть месяцев вновь достигнуто излечение. Пациентка наблюдается без рецидива

девять месяцев, беременности пока не было, рекомендовано ВРТ.

У второй пациентки 31 года с исходным диагнозом АГЭ рецидив был выявлен через 25 мес. после окончания лечения. Несмотря на рекомендации МНЮИ, врачи по месту жительства предложили пациентке не удалять ВМС мирену и воздержаться от использования ВРТ, объяснив это высоким риском рецидива. Женщина усыновила двух детей. При плановом обследовании через 25 мес. по данным РДВ в эндометрии определялись очаги АГЭ. Пациентка отказалась от предложенного в МНЮИ повторного курса гормонотерапии и приняла решение в пользу операции, выполнена лапароскопическая гистерэктомия с сохранением яичников. Пациентка жива без признаков рецидива 11 мес. после хирургического лечения.

Таким образом, в проведенном исследовании рецидивы возникли у двоих из 26 излеченных пациенток (8%), в обоих случаях не имели симптомов и были диагностированы при плановом обследовании. Обе пациентки находятся в ремиссии после лечения рецидивов.

Обсуждение

На протяжении многих лет со времени первой публикации Я.В. Бохмана (1985) [1] принцип гормонотерапии АГЭ и начального РЭ остается неизменным — это применение высоких доз гестагенов. В то же время конкретные схемы лечения многократно менялись; использовали и изучали различные типы гестагенов (17-оксипрогестерона капронат, медроксипрогестерона ацетат, левоноргестрел и др.), пути введения (таблетированные препараты, внутриматочная рилизинг-система), длительность курсов, сочетание с внутриматочной хирургией (гистероскопической резекцией) [15–20].

Онкологические и репродуктивные результаты гормонотерапии в настоящее время представлены в виде ретроспективных и проспективных исследований с относительно небольшой численностью пациенток в каждом отдельном исследовании, а также в виде нескольких мета-анализов. Последним из них является мета-анализ Z. Fan и соавт., опубликованный в феврале 2018 г. На основании статистической обработки результатов 28 исследований по гор-

монотерапии начального РЭ, опубликованных с января 2000 до июня 2017 г., оценивали три варианта лечения: пероральные гестагены, гистерорезектоскопию с последующим назначением гестагенов и левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему (ЛС-ВМС) в сочетании с аГнРГ или гестагенами. В группе пероральных гестагенов ($n = 456$) частота полного ответа составила 76%, беременностей — 52%, рецидивов — 31%. При гистерорезектоскопии в сочетании с гестагенами ($n = 73$) излечение наблюдалось у 95%, беременности — у 48%, рецидивы — у 14% пациенток. При использовании ЛС-ВМС и аГнРГ или гестагенов ($n = 90$) частота полного ответа была 73%, беременности наступили у 56% излеченных, рецидивы — у 11% [21].

Ранее, в 2017 г., J. Wei и соавт. провели мета-анализ 28 публикаций, включавших 1038 пациенток с АГЭ и РЭ. Семнадцать исследований были ретроспективными и 11 — проспективными. В группе пероральных гестагенов ($n = 809$) частота полного ответа составила 71%, беременностей — 34%, рецидивов — 20%. При использовании ЛС-ВМС ± аГнРГ ($n = 170$) излечение установлено у 76%, беременности наступили у 18%, рецидивы — у 9%. В группе ЛС-ВМС и гестагенов ($n = 59$) частота полного ответа составила 87%, беременностей — 40%, частота рецидивов для данной группы не вычислялась [22].

Представленные два мета-анализа сравнивали различные схемы гормонотерапии, но не оценивали эффективность в зависимости от гистологического диагноза. В мета-анализе J. Wei и соавт. пациентки с АГЭ и РЭ были объединены, Z. Fan и соавт. включали только больных с диагнозом начального РЭ. В двух других мета-анализах, напротив, определена эффективность гормонотерапии в зависимости от диагноза — АГЭ или РЭ без оценки различных схем. Эффективность консервативного лечения оказалась выше для АГЭ.

В 2012 г. авторы из Великобритании (Gallos и соавт.) представили мета-анализ англоязычных публикаций по самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ с 1950 по 2011 г. Только 34 статьи содержали результаты лечения пяти и более пациенток и были включены в мета-анализ. Максимальное число наблюдений

в одной публикации не превышало 45 больных. Полный ответ при РЭ ($n = 408$) установлен у 76%, при АГЭ ($n = 151$) — у 86%. Рецидивы возникли у 40% при РЭ и 26% — при АГЭ. Частота родов после гормонотерапии РЭ и АГЭ принципиально не различалась и составила 28 и 26% соответственно [23].

В мета-анализе С.С. Gunderson и соавт. (2012) эффективность гормонотерапии оценивали на основании данных 45 исследований, опубликованных с 2004 по 2011 г. и включавших 391 пациентку (с АГЭ — 111, РЭ — 280). Большинство больных (74%) получали медроксипрогестерона ацетат или мегестрола ацетат. Частота полного ответа для АГЭ оказалась существенно выше, чем для РЭ, — 66% против 48% ($p = 002$). Частота рецидивов после лечения АГЭ составила 23%, после РЭ — 34% ($p = 03$). Частота наступления беременностей не отличалась: 41% после АГЭ и 35% — после РЭ ($p = 39$) [24].

В данном исследовании частота полного ответа при использовании ВМС мирены в сочетании с бусерелином составила 96% через шесть месяцев от начала лечения, что позволяет расценить эффективность предлагаемой новой схемы как достаточно высокую в сравнении с другими вариантами гормонотерапии. Небольшая численность группы РЭ ($n = 7$) не позволяет обсуждать различия в эффективности в зависимости от исходного диагноза АГЭ или РЭ. Следует отметить, что при промежуточном обследовании через три месяца от начала гормонотерапии полный ответ был зафиксирован у 87% (23/27) женщин. Согласно разработанной схеме, лечение было продолжено до шести месяцев. Вопрос о возможности сокращения длительности лечения и при отсутствии атипичии в эндометрии уже через три месяца рекомендовать пациентке беременность требует дальнейшего изучения.

В проспективном исследовании L. Minig и соавт. (2011), включавшем 20 пациенток с АГЭ и 14 больных с диагнозом РЭ, ЛС-ВМС использовали в течение года и в первые шесть месяцев в сочетании с аГнРГ. Гистероскопию и биопсию эндометрия либо РДВ выполняли через 6 и 12 мес. от начала лечения. При такой значительной длительности лечения полный ответ зарегистрирован у 95% пациенток с АГЭ и лишь у 57,1% при РЭ [25]. М.К. Kim и соавт.

(2013) использовали ЛС-ВМС в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом в дозе 500 мг в сутки у 16 пациенток с диагнозом РЭ. Через три месяца от начала терапии полный ответ наблюдался лишь у 25% больных (4/16). Общая частота полного ответа составила 87,5% (14/16) при длительности до ответа в среднем 9,8 мес. (от 3 до 35 мес.) [26].

В исследовании А.И. Пашова (2016), включавшем 40 пациенток с АГЭ и 12 больных с диагнозом РЭ, схема гормонотерапии подразумевала сначала в течение трех месяцев применение аГнРГ, затем вводили ЛС-ВМС. Длительность лечения составляла не менее девяти месяцев для АГЭ и 15 месяцев для РЭ. Полный ответ был зафиксирован у всех пациенток [27].

В 2014 г. был проанализирован предшествующий опыт МНИОИ в использовании ЛС-ВМС в качестве монотерапии для АГЭ ($n = 56$) и в сочетании с аГнРГ гозерелином при РЭ ($n = 65$). Длительность лечения, как и в данной работе, составляла шесть месяцев, отличием являлось выполнение через три месяца от начала лечения не РДВ, а пайпель-биопсии эндометрия. Полный ответ был достигнут у 91% больных АГЭ (51/56) и у 79% при начальном РЭ (51/65) [28]. В настоящем исследовании схему для АГЭ изменили: к использованию ЛС-ВМС добавили в первые три месяца бусерелин и РДВ через три месяца. Эффективность составила 95% (19/20). Для пациенток с диагнозом РЭ отличие схемы заключалось лишь в добавлении РДВ через три месяца от начала лечения. Эффективность нового варианта гормонотерапии составила 95% для АГЭ (19/20) и 100% для РЭ (7/7).

В литературе нет единого мнения относительно максимальной длительности гормонотерапии. В данном исследовании максимальная длительность составила 11 мес. у пациентки с исходным диагнозом АГЭ, при этом излечения через 11 мес. достичь не удалось, что было основанием к выполнению гистерэктомии. Minig и соавт. (2011) выполняли гистерэктомию всем пациенткам при отсутствии полного ответа через 12 мес. от начала гормонотерапии. Kim и соавт. (2013) сообщали о полном ответе максимально через 35 мес. Большинство авторов полагают, что продолжение гормонотерапии более 12 мес. нецелесообразно.

Важнейшим показателем эффективности консервативного лечения являются репродуктивные результаты, а именно частота беременностей и родов после излечения. В данном исследовании отмечена низкая мотивация пациенток к планированию беременности после излечения. Сохранили репродуктивные намерения только 54% женщин, однако в этой группе у 57% беременности наступили и у 43% завершились рождением детей. В сравнении с данными мета-анализов такие результаты следует расценить как более чем удовлетворительные. ВРТ применяли у шести пациенток, и у них рецидивов не было, однако этого опыта недостаточно для собственных выводов о безопасности ВРТ после гормонотерапии. До настоящего времени данных об увеличении частоты рецидивов при использовании ВРТ после консервативного лечения АГЭ и РЭ не опубликовано.

В сравнении со стандартным хирургическим лечением метод гормонотерапии отличает высокая частота рецидивов. В настоящем исследовании наблюдалось всего два рецидива у 26 излеченных пациенток (7,7%), что существенно ниже, чем по результатам мета-анализов. Возможно, это связано с недостаточной длительностью наблюдения, хотя половина пациенток были прослежены два года и более. Обращает на себя внимание отсутствие симптомов при развитии рецидивов, а также возможность развития рецидива даже с установленной ЛС-ВМС

миренной, что обуславливает необходимость регулярного обследования всех пациенток после окончания гормонотерапии до выполнения им профилактической гистерэктомии.

Важной особенностью рецидивов является возможность проведения повторных курсов гормонотерапии. В данной работе такой повторный курс гормонотерапии по поводу рецидива был успешно проведен лишь одной пациентке. Однако в опубликованном ранее исследовании клиники МНИОИ было показано, что эффективность повторных курсов составляет 89 и 88% для исходного диагноза АГЭ и РЭ [29]. Аналогичные результаты представлены и в немногочисленных зарубежных исследованиях [30–34]. При этом авторы сообщают, что риск развития второго рецидива так же высок и может достигать 66% для АГЭ и 81% для исходного диагноза РЭ [35].

Таким образом, результаты проведенной работы позволяют заключить, что сочетание ЛС-ВМС мирены и бусерелина является эффективным методом консервативного лечения молодых пациенток с диагнозом АГЭ и начальным РЭ. Через шесть месяцев от начала лечения полный ответ наблюдается у 96% больных. Для последующей реализации репродуктивной функции возможно применение ВРТ. После окончания гормонотерапии рекомендуется регулярное обследование пациенток в связи с риском рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kalogera E., Dowdy S.C., Bakkum-Gamez J.N. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014; 6:691–701.
2. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R., Haas J., Chang Y., Fuller A.F. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*. 2001; 83(2):388–393.
3. Lee N.K., Cheung M.K., Shin J.Y., et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2007;109(3):655–662.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — илл. — 236 с.
5. Думановская М.Р. Клиническое значение экспрессии молекулярно-генетических маркеров опухолевого роста при гиперплазии эндометрия и оптимизация гормонотерапии: дис. канд. мед. наук. — М., 2015.
6. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985 Jul 15; 56(2):403–412.
7. Lacey J.V.Jr, Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):788–792. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1315. Epub 2010 Jan 11
8. Rakha E., Wong S.C., Soomro I., Chaudry Z. et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov; 36(11):1683–1690. doi:10.1097/PAS.0b013e31825dd4ff.

9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms; Version 2.2018 — may 25.2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
10. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:16–41.
11. RUSSCO «Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки». Версия 2017. doi:10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-168-180 Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В. https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_12.pdf
12. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Рак тела матки. Год утверждения: 2017 (пересмотр каждые 3 года) http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak-tela-matki.pdf
13. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. — М.: МИА, 2005. — 132 с.
14. Bokhman J.V., Chepick O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol.* 1985;20: 139–155.
15. 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.
16. 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;19:1068–1073.
17. Chen M., Jin Y., Li Y., Bi Y., Shan Y., Pan L. 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.
18. Varma R., Soneja H., Bhatia K. et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia — a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Aug;139(2):169–175.
19. Mazzoni I., Corrado G., Masciullo V. et al. Conservative surgical management of stage 1A endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010;93:1286–1289.
20. 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:e2.
21. Fan Z., Li H., Hu R., Liu Y., Liu X., Gu L. Fertility-Preserving Treatment in Young Women With Grade 1 Presumed Stage IA Endometrial Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Feb;28(2):385–393. doi: 10.1097/IGC.0000000000001164.
22. 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.
23. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207:266.e1–12.
24. 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; 125:477.
25. 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; 22:643–649.
26. Kim M.K. et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2013;209:358.e1–4.
27. Пашов А.И., Сивова Е.Н. Консервативное лечение начального рака эндометрия. Тезисы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (19–21 мая 2016 года, Москва) // Исследования и практика в медицине. — М.: КВАЗАР, 2016. — 194 с.
28. Новикова О.В. Самостоятельная гормонотерапия предрака и начального рака эндометрия: За и Против / О.В. Новикова, Ю.Ю. Андреева, Е.Г. Новикова [и др.] // Вопросы онкологии. — 2014. — Т. 60, № 3. — С. 306–312.
29. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Краснополянская К.В., Носов В.Б. и др. Возможно ли сохранение фертильности при рецидивах после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия? // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. — 2017. — № 4. — С. 45–51.
30. Eftekhar Z., Izadi-Mood N., Yarandi F., Shojaei H., Rezaei Z., Mohagheghi S. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19:249–252.

31. Perri T., Korach J., Gotlieb W.H., Beiner M., Meirou D., Friedman E. et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21:72–78.
32. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J., Kim D.Y., Kim T.J., Kim J.W. et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol*. 2013; 129:7–11.
33. Yu M., Yang J., Wu M., Lang J., Huo Z., Shen K. Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium. *Fertility and Sterility*. 2009; 92(6):2122–2123.
34. Ushijima K., Yahata H., Yoshikawa H. et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with MPA acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*. 2007; 25:2798–2803.
35. Yamagami W. et al. 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. Epub 2018 Jan 2.

АВТОРЫ

Новикова Ольга Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: onov@bk.ru

Novikova Olga V., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate, P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2nd Botkinskiy Drive, 3, Moscow, 125284, Russia, e-mail: onov@bk.ru

Авасова Чолпон Авасовна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: ch.ava@bk.ru

Avasova Cholpon A., Ph.D. Student, P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2nd Botkinskiy Drive, 3, Moscow, 125284, Russia, e-mail: ch.ava@bk.ru

Новикова Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель гинекологического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: egnov@bk.ru

Novikova Elena G., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gynecology, P.A.Gertsen Moscow Scientific Research Oncologic Institute — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2nd Botkinskiy Drive, 3, Moscow, 125284, Russia, e-mail: egnov@bk.ru

Краснопольская Ксения Владиславовна, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, ул. Покровка, 22а, e-mail: deti222@mail.ru

Krasnopol'skaya Ksenia V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ph.D. in Medical Sciences, Head of the Department of Reproductology of State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region « Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology», 101000, Moscow, Pokrovka st., 22a, e-mail: deti222@mail.ru

Лозовая Юлия Александровна, научный сотрудник отделения новых медицинских технологий, МРНИЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 249031, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10, e-mail: yul.lozovaya@yandex.ru

Lozovaya Yulia A., Research Associate of the Department of Novel Medical Technologies, Medical Scientific Center of Radiology named after A.F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 249031, Obninsk, Marshal Zhukov st., Russia, e-mail: yul.lozovaya@yandex.ru

Чаркхифалакян Аревик Вачаговна, аспирант, Федеральное медико-биологическое агентство ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Институт последипломного профессионального образования, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, 143900, Московская обл., г. Балашиха, Шоссе Энтузиастов, 12, e-mail: acharkhifalakyana@emcmos.ru

Charkhifalakyana Arevik V., Ph.D. Student, Federal Medical Biological Agency Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center of the Russian Federation — A.I.Burnazyan Federal Medical Center of Biophysics». Institute of Post-Graduate Professional Education, 143900, Balashikha, Entuziastov highway, 12, Russia, e-mail: acharkhifalakyana@emcmos.ru