



Лечение рецидивов атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии

Новикова О.В.¹,
Новикова Е.Г.¹,
Волченко Н.Н.¹,
Лозовая Ю.А.²,
Авасова Ч.А.¹,
Скрепцова Н.С.¹,
Чаркхифалакян А.В.³

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России
² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва
³ Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии при ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр»

Целью исследования впервые в РФ являлось определение эффективности повторного консервативного лечения рецидивов атипичической гиперплазии (АГЭ) и начального рака эндометрия (РЭ) у пациенток репродуктивного возраста. Включено 57 больных с рецидивами, среди них 24 пациентки с исходным диагнозом АГЭ и 33 с начальным РЭ. Повторный курс гормонотерапии проводился 45 пациенткам, полный ответ установлен у 40 больных (89%), различия между группами АГЭ и РЭ были не значимы (89% и 88% соответственно). Заключение: проведение повторного курса гормонотерапии позволяет добиться излечения у большинства больных с рецидивами после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ эндометрия и представляет молодым женщинам реальный шанс родить ребенка.

Ключевые слова:

атипичическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, рецидивы, фертильность

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 00–00.

Статья поступила в редакцию: 00.00.2018. Принята в печать: 00.00.2018.

Treatment of recurrences of atypical hyperplasia and early endometrial cancer after prior conservative treatment

Novikova O.V., Novikova E.G.,
Volchenko N.N., Lozovaya Yu.A.,
Avasova C.A., Skreptsova N.S.,
Charkhifalakyants A.V.

¹ Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen – a branch of the Scientific Medical Research Radiological Center

² Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba – a branch of the Scientific Medical Research Radiological Center, Moscow

³ Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow Regional Perinatal Center

The aim of this novel study was to evaluate the effectiveness of repeat conservative approach in reproductive age women previously hormonally treated for atypical hyperplasia (AH) and early endometrial cancer (EC). Twenty four patients who were initially diagnosed with AH and 33 with early EC made up for total of 57 patients

with recurrences included in this study of whom 45 received hormonal therapy. Complete responses to this treatment were observed in 40 patients (89% total, 89% for AH and 88% for EC groups, not significantly different). Conclusion: second hormonal treatment for AH and EC recurrences results in cure in most women allowing them to conceive.

Keywords:

atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, recurrence, fertility

Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2018; (1): 00–00.

Received: 00.00.2018. Accepted: 0.0.2018.

На протяжении последнего десятилетия сохранение фертильности у молодых пациенток со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы остается одним из приоритетных направлений в онкологии. Достигнуты существенные сдвиги в органосохраняющем лечении рака шейки матки, пограничных и злокачественных опухолей яичников, включая разработку радикальной трахелэктомии, консервативных и ультраконсервативных операций на яичниках. В то же время метод гормонального лечения предрака и рака эндометрия у молодых пациенток прогрессирует значительно медленнее и до настоящего времени крайне редко используется в практическом здравоохранении.

В 2012 г. авторы из Великобритании представили метаанализ англоязычных публикаций по самостоятельной гормонотерапии (СГТ) атипической гиперплазии (АГЭ) и рака эндометрия (РЭ) с 1950 г. Только 34 статьи содержали результаты лечения ≥ 5 пациенток и были включены в метаанализ. Максимальное число наблюдений в одной публикации не превышало 45 больных. Общее число больных РЭ составило 408 наблюдений, АГЭ – 151 наблюдение. Получены следующие показатели эффективности гормонотерапии: при РЭ – 76,2%, при АГЭ – 85,6%, при этом отличительной чертой СГТ является крайне высокая частота рецидивов. По результатам метаанализа, для АГЭ этот показатель составляет 26%, для РЭ – порядка 40%. Эти данные имеют принципиальное значение при планировании органосохраняющего лечения, поскольку в случае стандартного хирургического подхода, в отличие от гормонотерапии, пациентка более чем в 95% случаев будет излечена с минимальной вероятностью прогрессирования и смерти от рака. В противовес высокому риску рецидивов после СГТ следует привести реальную возможность реализации репродуктивной функции. Частота родов после гормонотерапии РЭ и АГЭ принципиально не отличается и составляет 28 и 26% соответственно [1].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации в 2015 г. зарегистрировано 16 439 впервые выявленных случаев РЭ, при этом на долю пациенток репродуктивного возраста пришлось всего 5,2 [2]. Аналогичные показатели по доле пациенток молодого возраста среди всех больных РЭ представлены и по другим странам. Низкая частота РЭ у молодых является основным фактором, тормозящим развитие органосохраняющего лечения при данной патологии, поскольку опыт отдельных клиник крайне огра-

ничен. Исследования по рецидивам после первичного консервативного лечения АГЭ и начального РЭ в нашей стране до настоящего времени не публиковались.

Цели настоящей работы – изучить распространенность опухолевого процесса при выявлении рецидивов после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ, а также определить эффективность повторного гормонального лечения с сохранением фертильности.

Материал и методы

Исследование проводилось в течение 4 лет – с 2013 по 2017 г. На первом этапе анализировали медицинскую документацию пациенток репродуктивного возраста, проходивших консервативное лечение АГЭ и начального РЭ в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена). Была сформирована группа из 57 больных, находившихся под наблюдением после окончания лечения, у них был диагностирован рецидив заболевания эндометрия. На втором этапе работы обследовали пациенток с рецидивами, использовали различные варианты их лечения и оценивали результаты. Тактика лечения рецидива определялась двумя основными параметрами: распространенностью опухолевого процесса при выявлении рецидива и желанием пациентки сохранить репродуктивную функцию. Вопрос о проведении повторного курса СГТ обсуждался только при рецидивах в виде АГЭ или начального РЭ без признаков инвазии в миометрий по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием.

На основании предшествовавшего опыта МНИОИ им. П.А. Герцена и анализа данных литературы были разработаны критерии отбора пациенток для консервативного лечения рецидивов. Критерии включали гистологический диагноз АГЭ или G1 эндометриоидной аденокарциномы в ткани эндометрия, полученной путем отдельного диагностического выскабливания (РДВ): при выявлении рецидива по результатам пайпель-биопсии эндометрия дополнительно выполняли РДВ; отсутствие признаков инвазии в миометрий по данным УЗИ и МРТ малого таза с контрастированием; отсутствие данных за опухолевое поражение яичников, тазовых лимфатических узлов, отдаленных метастазов; настойчивое желание пациентки реализовать репродуктивную функцию.

Результаты

В зависимости от исходного диагноза 57 пациенток с рецидивами, включенных в исследование, были разделены на 2 группы: группу АГЭ составили 24 больные, группу начального РЭ – 33 больные.

При клиническом обследовании у 48 (84%) из 57 пациенток, включенных в исследование, первый рецидив представлял АГЭ или высокодифференцированную эндометриодную аденокарциному без инвазии в миометрий по данным УЗИ и МРТ малого таза с контрастированием. С этой группой пациенток обсуждалась возможность проведения повторного курса СГТ с сохранением фертильности и последующими попытками беременности или в качестве альтернативы хирургического вмешательства в объеме гистерэктомии с маточными трубами и допустимым сохранением яичников. Несмотря на информирование о потенциальных рисках прогрессирования заболевания и отсутствии гарантии излечения при использовании СГТ, большинство пациенток (96%) отказались от операции и приняли решение в пользу повторного курса лекарственного лечения.

В группе исходного диагноза АГЭ ($n=24$) при выявлении рецидива распространенность опухолевого процесса у большинства пациенток соответствовала АГЭ ($n=18$) или РЭ без инвазии ($n=3$), т.е., согласно принятым критериям, проведение повторного курса СГТ было теоретически возможно у 21 (88%) из 24 пациенток. У 3 пациенток проведение повторного курса СГТ было признано нецелесообразным в связи с большей распространенностью опухолевого процесса, им выполнено хирургическое вмешательство.

Возможность консервативного лечения обсуждали с 21 пациенткой группы АГЭ. Большинство из них выразили настойчивое желание сохранить репродуктивную функцию, однако 2 (10%) отказались от второго курса СГТ. Одной

больной выполнена операция, вторая длительно лечилась народными средствами и на момент повторного обращения имела распространенный РЭ.

Таким образом, повторный курс СГТ в группе пациенток с исходным диагнозом АГЭ проводили 19 пациенткам. Использовали различные схемы, включая медроксипрогестерона ацетат (МПА) (таблетки 500 мг), внутриматочную систему (ВМС) «Мирену», ВМС «Мирену» в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), ВМС «Мирену» в сочетании с МПА и агонистами ГнРГ. Результаты лечения представлены в табл. 1.

Полный ответ в виде отсутствия атипических изменений в эндометрии по результатам гистологического исследования материала после РДВ установлен у 17 из 19 пациенток, что составило 89%. В 2 (11%) случаях излечения достичь не удалось. Пациенткам было предложено хирургическое лечение. В одном случае выполнена лапароскопическая гистерэктомия с маточными трубами, во втором случае больная отказалась от дальнейшего лечения и была из-под наблюдения.

В группе пациенток с исходным диагнозом РЭ при выявлении первого рецидива проведение повторного курса СГТ было теоретически возможно у 27 (82%) из 33 больных. Среди них распространенность опухолевого процесса у 19 пациентки соответствовала АГЭ и у 8 больных РЭ без инвазии. У 6 пациенток распространенность опухолевого процесса при выявлении рецидива не позволяла провести повторное консервативное лечение, выполнено хирургическое вмешательство.

Таким образом, по результатам комплексного обследования после выявления рецидива повторный курс СГТ обсуждался с 27 пациентками группы начального РЭ. Большинство из них, так же как и пациентки из группы АГЭ, выразили настойчивое желание сохранить репродуктивную функцию, отказалась от второго курса гормонотерапии лишь 1 (4%) больная.

Таблица 1. Схемы гормонотерапии при консервативном лечении рецидива в группе пациенток с исходным диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» ($n=19$)

Вариант гормонотерапии	Всего больных	Характер рецидива		Неизлеченность
		АГЭ	РЭ	
МПА	3	3	–	–
ВМС «Мирена»	4	4	–	–
ВМС «Мирена» + МПА	4	3	1	1 (РЭ)
ВМС «Мирена» + агонисты ГнРГ	6	5	1	–
ВМС «Мирена» + МПА + агонисты ГнРГ	2	2	–	1 (АГЭ)

Здесь и в табл. 2, 4: расшифровку аббревиатур см. в тексте.

Таблица 2. Схемы гормонотерапии при консервативном лечении рецидива в группе пациенток с исходным диагнозом «рак эндометрия» ($n=26$)

Варианты гормонотерапии	Всего больных	Характер рецидива		Неизлеченность
		АГЭ	РЭ	
МПА	5	4	1	–
ВМС «Мирена»	4	4	–	–
ВМС «Мирена» + МПА	5	3	2	–
ВМС «Мирена» + агонисты ГнРГ	5	3	2	–
ВМС «Мирена» + МПА + агонисты ГнРГ	7	4	3	3 (АГЭ, РЭ, РЭ)

Таблица 3. Эффективность повторного курса гормонотерапии в лечении рецидивов атипической гиперплазии (АГЭ) и начального рака эндометрия (РЭ)

Показатель	Все пациентки, получавшие повторный курс гормонотерапии (n=45)	Исходный диагноз АГЭ (n=19)	Исходный диагноз РЭ (n=26)
Эффективность лечения (полный ответ)	40 89%	17 89%	23 88%

Таблица 4. Распространенность опухолевого процесса при выявлении рецидивов после консервативного лечения атипической гиперплазии (АГЭ) и начального рака эндометрия (РЭ)

Клиническая картина	Все пациентки (n=57)	Исходный диагноз АГЭ (n=24)	Исходный диагноз РЭ (n=33)
АГЭ	39	19	20
РЭ без инвазии	10	2	8
РЭ с инвазией менее 1/2 миометрия	1	1	????????????
Другие варианты	7	2	5
		РЭ с инвазией + рак яичников	РЭ G2 с инвазией до серозы
		РЭ с инвазией + метастаз в передней брюшной стенке	РЭ G2 с инвазией 12 мм + переход на яичник
			РЭ G1 с инвазией до серозы
			Эндометриоидный рак яичников G3 + положительные лимфатические узлы
			АГЭ + эндометриоидный рак яичников G1
			РЭ G1 с инвазией до серозы + эндометриоидный рак яичников G2

Повторный курс СГТ в группе пациенток с исходным диагнозом РЭ проводили 26 пациенткам. Схемы гормонотерапии включали МПА (таблетки 500 мг), ВМС мирену, ВМС мирену в сочетании с агонистами ГнРГ, ВМС мирену в сочетании с МПА и агонистами ГнРГ. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Полный ответ в виде отсутствия атипических изменений в эндометрии по результатам гистологического исследования материала после РДВ установлен у 23 из 26 пациенток, что составило 88%. В 3 (12%) случаях излечения достичь не удалось, проведено хирургическое вмешательство.

Эффективность повторного курса гормонотерапии при лечении рецидива для всех пациенток составила 89%, различия между группами АГЭ и РЭ не значимы (табл. 3).

Среди 57 пациенток, включенных в исследование, хирургическое лечение было проведено 16 больным. Показаниями к операции были отказ самой пациентки от повторного курса СГТ (n=2), распространенность заболевания, не позволяющая повторно проводить консервативное лечение (n=10), и неэффективность повторного курса СГТ (n=4). Частота отказа пациенток от попытки консервативного лечения составила 4%.

Особого анализа заслуживает группа пациенток (n=10, 18% от всех больных, включенных в исследование), у которых, согласно принятым в настоящем исследовании критериям, распространенность онкологического заболевания не позволяла провести повторный курс СГТ и прогноз при выявлении рецидива определяется как неблагоприятный. Показаниями к хирургическому лечению являлся инвазивный рост РЭ по данным МРТ ± поражение лимфоузлов (5 пациенток), образования яичников (4 пациентки) и опухолевое

образование в брюшной полости (1 пациентка). Среди 4 пациенток с предоперационным диагнозом опухоли яичников в 2 случаях по результатам гистологического исследования изменения в яичниках имели доброкачественный характер (цистаденома, эндометриоз), в двух других выявлен эндометриоидный рак яичников в сочетании с АГЭ или аденокарциномой в эндометрии. По результатам планового гистологического исследования проводили адъювантную лучевую терапию, химиотерапию.

Хирургическое лечение по поводу неэффективности повторного курса СГТ проведено 4 пациенткам. При АГЭ 2 больным выполнена гистерэктомия, в 1 случае с сохранением яичников. При предоперационном диагнозе аденокарциномы эндометрия гистерэктомия дополнялась тазовой лимфаденэктомией, в 1 случае сохранены яичники. При плановом гистологическом исследовании в 2 случаях установлена АГЭ, в 2 других – G1 эндометриоидная аденокарцинома без инвазии в миометрий. Таким образом, можно заключить, что относительная потеря времени за счет проведения неэффективного курса СГТ по поводу рецидива (в среднем 6 мес) не привела к необратимому прогрессированию опухоли и не оказала значимого влияния на прогноз этих 4 пациенток.

В табл. 4 представлены итоговые данные по распространенности опухолевого процесса при выявлении рецидивов на основании клинического обследования (УЗИ, МРТ, РДВ) всех 57 пациенток и результатов планового гистологического исследования 16 больных, которым выполнялось хирургическое вмешательство.

В большинстве случаев патологический процесс при первом рецидиве был ограничен эндометрием и представлял

собой АГЭ ($n=39$, 68%), РЭ без инвазии ($n=10$, 18%) или РЭ с инвазией менее $1/2$ миометрия ($n=1$, 2%). Другая распространенность заболевания, включая глубокую инвазию в миометрий, метастатическое поражение лимфоузлов, вовлечение яичников, установлена у 7 (12%) пациенток, которых следует отнести к группе с менее благоприятным прогнозом в отношении прогрессирования заболевания.

При сопоставлении обеих групп пациенток следует отметить, что рецидивы после лечения АГЭ имеют меньшую распространенность опухолевого процесса и чаще представлены АГЭ (79% против 61% при РЭ), соответственно можно говорить о более благоприятном прогнозе в целом по сравнению с рецидивами после лечения начального РЭ.

Обсуждение

Метод консервативного гормонального лечения АГЭ и начального РЭ известен уже более 30 лет, однако до настоящего времени он не является стандартным подходом в ведении молодых пациенток в связи с высокой частотой рецидивов и не всегда удовлетворительными показателями фертильности после окончания лечения [3–5]. Относительная редкость РЭ у молодых пациенток (порядка 5% всех случаев РЭ) не позволяет проводить крупные рандомизированные исследования, и опыт по консервативному лечению с сохранением фертильности ограничен не только в России, но и за рубежом.

В МНИОИ им. П.А. Герцена органосохраняющее лечение АГЭ и начального РЭ используется с середины 1970-х гг. [6]. За годы и десятилетия применения метод СГТ претерпевал постепенную эволюцию, связанную с совершенствованием старых и внедрением новых методов диагностики, развитием фармакологии и появлением в арсенале новых гормональных препаратов, пересмотром тактики лечения на основании анализа накопленного опыта, а также использованием вспомогательных репродуктивных технологий для улучшения показателей фертильности после лечения.

Стадирование РЭ является хирургическим, однако при консервативном лечении пациенток наличие инвазии опухоли в миометрий и поражение лимфатических узлов могут оцениваться только данными лучевых методов диагностики. В связи с этим распространенность опухолевого процесса на момент выявления рецидива в настоящем исследовании определяли дважды. Исходно для всех пациенток с рецидивами использовали УЗИ и МРТ малого таза с динамическим контрастированием, что позволило провести отбор пациенток, у которых проведение повторного курса СГТ по распространенности рецидива было невозможно. Далее в группе больных, которым по различным показаниям было выполнено оперативное вмешательство, проводили анализ результатов планового гистологического исследования, что в ряде случаев изменило данные по распространенности рецидивов. В результате патологический процесс при первом рецидиве представлял собой АГЭ у 68% больных, РЭ без инвазии в миометрий у 18% пациенток, РЭ с инвазией менее $1/2$ миометрия у 2% женщин. Другая распространенность заболевания, включая глу-

бокую инвазию в миометрий, метастатическое поражение лимфоузлов, вовлечение яичников, установлена у 7 (12%) больных, которых следует отнести к группе с менее благоприятным прогнозом в отношении прогрессирования заболевания. При сопоставлении обеих групп пациенток следует отметить, что рецидивы после лечения АГЭ имели меньше распространенность опухолевого процесса и чаще были представлены АГЭ (79% против 61% при РЭ), соответственно можно говорить о более благоприятном прогнозе в целом по сравнению с рецидивами после лечения начального РЭ.

При определении возможности проведения СГТ ключевыми моментами диагностики являются оценка глубины инвазии опухоли в миометрий, а также отсутствие вовлечения шейки матки и лимфатических узлов. На сегодняшний день наиболее точным методом диагностики для РЭ признана МРТ с динамическим контрастированием. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, информативность метода составляет 82%, прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов – 94 и 56%, соответственно, что не противоречит данным других исследователей [7, 8]. В настоящее время в клинике МНИОИ им. П.А. Герцена при проведении СГТ РЭ используется сочетание двух методов: УЗИ и МРТ. Условием для успешного проведения гормонотерапии считается отсутствие инвазии, однако в последние годы некоторые авторы включают в протоколы пациенток с признаками минимальной инвазии (менее $1/2$). В репродуктивном возрасте в отличие от постменопаузы оценка глубины инвазии осложняется наличием аденомиоза, когда специалисты МРТ и УЗИ не могут однозначно исключить или подтвердить наличие инвазии. При глубокой инвазии СГТ с целью сохранения фертильности не проводится.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что пациентки с диагнозом РЭ имеют повышенный риск синхронного или метасинхронного рака яичников, однако величину этого риска оценить достаточно сложно. Большинство авторов приводили цифру порядка 5%, однако в 2005 г. были опубликованы результаты исследования Walsh и соавт., где частота синхронного рака яичников у молодых пациенток (24–45 лет), оперированных по поводу РЭ, составила 25% [9]. Эти данные заставляют серьезно задуматься о дополнительном риске со стороны яичников при проведении СГТ, особенно с учетом ограниченных возможностей скрининга рака яичников у женщин молодого возраста.

Наиболее изученными препаратами для СГТ АГЭ и РЭ являются пероральные гестагены, в частности МПА и мегестрола ацетат (МА) [10, 11]. В последние годы стали появляться публикации о возможности применения ВМС мирены с высокими показателями эффективности при существенно меньшем числе побочных эффектов [12–14]. В настоящем исследовании при консервативном лечении рецидивов применяли пероральные гестагены (МПА), внутриматочную левоноргестрел-релизинг-систему и агонисты ГнРГ. Принципиальных различий по эффективности между схемами не отмечено, однако такое сравнение не входило в задачи исследования в связи с небольшой по численности группой пациенток, получавших повторные курсы гормонотерапии.

Таблица 5. Опыт консервативного лечения рецидивов атипичической гиперплазии (АГЭ) и начального рака эндометрия (РЭ)

Исследование	Число больных	Схемы гормонотерапии	Частота полного ответа
Gotlieb и соавт., 2003 [17]	4	МА 160–320 мг	4 (100%)
Ushijima и соавт., 2007 [18]	8	МПА 600 мг	6 (75%)
Yu и соавт., 2009 [19]	2	Не указаны	1 (50%)
Eftekhar и соавт., 2009 [20]	3	МА 320 мг 3 мес	2 (67%)
Perri и соавт., 2011 [21]	11	Пероральные гестагены, ВМС мирена	11 (100%)
Park и соавт., 2013 [22]	33	МПА 80–500 мг МА 80–160 мг	28 (85%)
Настоящее исследование	45	МПА 500 мг, агонисты ГнРГ, ВМС мирена	40 (89%)

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова придерживается мнения о необходимости хирургического лечения в случае отсутствия эффекта через 3 мес от начала лечения [15]. В настоящем исследовании длительность лечения до решения вопроса об операции у подавляющего числа больных составляла 6 мес. Другие авторы полагают, что минимальная длительность гормонотерапии должна быть не менее 3 мес, но в ряде случаев необходимо увеличить продолжительность лечения [16].

По численности пациенток, включенных в исследование ($n=57$), представленная работа на первый взгляд существенно уступает многим другим публикациям в онкогинекологии. Это обусловлено редкостью РЭ у молодых пациенток, ограниченным применением гормонального лечения и развитием рецидивов лишь у части больных. Однако необходимо отметить, что это исследование является первым в России по проблеме рецидивов после консервативного лечения и не имеет аналогов и прототипов в отечественной научной литературе. В зарубежных публикациях, содержащих данные о консервативном лечении рецидивов после гормонотерапии, число больных на сегодняшний день не превышает 33 пациенток (табл. 5).

В 2003 г. Gotlieb и соавт. опубликовали результаты консервативного лечения начального РЭ у 13 пациенток более чем за 30 лет. Полный ответ наблюдался у всех пациенток, у 6 пациенток в последующем выявлены рецидивы. Повторный курс гормонотерапии проводили 4 больным, и во всех случаях был установлен полный ответ.

Ushijima и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты многоцентрового проспективного исследования, проводившегося в 16 клиниках Японии [18]. В него были включены 28 пациенток с диагнозом РЭ IA стадии и 17 больных с АГЭ до 40 лет. Пациентки получали ежедневно 600 мг МПА с низкодозированным аспирином. Длительность лечения составляла 26 нед, гистологические изменения в эндометрии оценивали через 8 и 16 нед лечения. Полный ответ был установлен у 55% при диагнозе РЭ и у 82% при АГЭ. В течение последующих 3 лет наблюдения у 30 больных диагностировано 14 (47%) рецидивов в сроки от 7 до 36 мес. Среди них 8 больных лечили повторно консервативно и у 6 получили полный ответ, однако в последующем у 5 пациенток возникли вторые рецидивы. За период наблюдения у одной больной диагностирован распространенный рак. Исходно полный ответ был через 26 нед, затем она трижды получала курсы МПА по поводу повторных рецидивов. Через 3 года от на-

чала лечения выполнена диагностическая лапаротомия, выявлен перитонеальный канцероматоз. При гистологическом исследовании на брюшине и на поверхности яичника выявлена G2 эндометриодная аденокарцинома с элементами папиллярной серозной карциномы. Пациентка умерла через 4 мес после операции. Случай расценили как синхронный эндометриальный и перитонеальный рак, поскольку опухоль в матке за 3 мес до операции не определялась.

В ретроспективном исследовании Yu и соавт. (2009, Китай) гормонотерапия проводилась 25 больным (8 РЭ и 17 АГЭ) [19]. Частота полного ответа составила 6 (75%) для РЭ и 17 (100%) для АГЭ. Установлено 4 (21,4%) рецидива через 6, 11, 16 и 30 мес после окончания лечения. В 2 случаях выполнена гистерэктомия, при гистологическом исследовании определялась начальная инвазия в миометрий. У двух других пациенток предпринята попытка повторного курса СГТ, в одном случае отмечен полный ответ и пациентка без рецидива 12 мес, во втором случае на момент анализа результатов лечение продолжалось.

Eftekhar и соавт. (Иран) в 2009 г. опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 21 пациентку с диагнозом начального РЭ [20]. Гормонотерапию проводили МПА 160–320 мг/сут, частота полного ответа составила 85,7% (18 больных). Рецидивы установлены у 3 (16,7%) пациенток, все эти больные получали повторный курс гормонотерапии МПА 320 мг в течение 3 мес, в 2 случаях установлено излечение, у одной пациентки консервативное лечение без эффекта.

В ретроспективном исследовании Perri и соавт. [21] представлены результаты СГТ у 27 больных в 2 клиниках в Израиле. Использовали высокие дозы гестагенов, в ряде случаев в сочетании с ВМС миреной. Полный ответ зарегистрирован у 24 (89%) пациенток, среди них у 15 (62%) в последующем выявлены рецидивы, 4 прооперированы. Повторный курс гормонотерапии получали 11 пациенток с рецидивами и во всех случаях зарегистрирован полный ответ, однако спустя 2–4 года в 5 случаях вновь установлены рецидивы. Авторы делают вывод о возможности проведения повторных курсов гормонотерапии по поводу рецидивов, но указывают на высокий риск рецидивов и сопутствующий риск рака яичников.

В 2013 г. исследователи из Кореи (Park и соавт.) опубликовали наиболее крупное по числу больных исследование по рецидивам после СГТ, включавшее 45 пациенток [22]. 12 больным выполнено хирургическое вмешательство, остальным 33 проведен повторный курс СГТ (39% АГЭ и 61% РЭ).

В качестве гормонотерапии у 30 больных использовали МПА 80–500 мг/сут и у 3 больных МА в дозе 80–160 мг. Длительность повторного курса в среднем составляла 6 мес (от 3 до 9 мес). У 5 больных излечения достичь не удалось, выполнено хирургическое лечение. Частота полного ответа составила 85% (28 больных).

В настоящем исследовании впервые в нашей стране изучена возможность проведения повторных курсов гормонотерапии при рецидивах с целью сохранения фертильности. Консервативное лечение проводилось 40 больным, частота полного ответа составила 89%, различий по эффективности повторного курса между пациентками с исходным диагнозом АГЭ и начального РЭ не получено (89 и 88% соответственно).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей и позволяют заключить, что онкологический прогноз при рецидивах после гормонального лечения АГЭ и начального РЭ с сохранением фертильности в целом благоприятный. Проведение повторного курса гормонотерапии позволяет добиться излечения у большинства больных с рецидивами после первичного консервативного лечения АГЭ и начального РЭ и представляет молодым женщинам реальный шанс родить ребенка. Проведение дальнейших исследований и анализ отдаленных результатов будут способствовать сокращению рисков повторной СГТ при рецидивах и улучшению как онкологических, так и репродуктивных результатов лечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новикова Ольга Валерьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

E-mail: onov@bk.ru

Новикова Елена Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

E-mail: egnov@bk.ru

Волченко Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения патологической анатомии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Лозовая Юлия Александровна – научный сотрудник отделения новых медицинских технологий, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Обнинск

E-mail: yul.lozovaya@yandex.ru

Авасова Чолпон Авасовна – аспирант, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

E-mail: ch.ava@bk.ru

Скрепцова Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лучевой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

E-mail: nskreptsova@mail.ru

Чархифалакян Аревик Вачаговна – аспирант Института последипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

E-mail: acharkhifalakyann@emcmos.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M. et al. Regression, relapse and live birth rates after fertility sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: systematic review and metanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 207. P. e1–e12.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.

3. Давыдов М.И. Онкология. Клинические рекомендации. М. : ИД РОНЦ, 2015. 680 с.

4. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T. et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-

ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up // Int. J. Gynecol. Cancer. 2016. Vol. 26, N 1. P. 2–30.

5. Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком эндометрия. М. : Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России, 2013.

6. Новикова Е.Г. Чулкова О.В. Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия. М., 2005. 136 с.

7. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. и др. Рак эндометрия: предоперационное стадирование. Сопоставление информативности

ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии // Вестн. рентгенол. 2012. № 4. С. 33–44.

8. Ben-Shachar I., Vitellas K.M., Chon D.E. The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 93. P. 233–237.

9. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y. et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 693–699.

10. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M. et al. Regression, relapse and live birth rates after fertility sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: systematic review and metanalysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 207. P. e1–e12.

11. 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. Vol. 125. P. 477. Два раза номер 10

11. Пашов А.И. Сивова Е.Н. Консервативное лечение начального рака эндометрия // Исследования и практика в медицине. Спецвыпуск, май 2016. Тезисы I Национального конгресса Т29 «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (19–21 мая 2016 г., Москва). М.: Квизар, 2016. 194 с.

12. Dhar K.K., NeedhiRajan T., Koslowski M., Woolas R.P. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 97. P. 924.

13. Minig L., Franchi D., Boveri S., Casadio C. 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. Vol. 22. P. 643–649.

14. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 1. С. 60–67.

15. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M. 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. Vol. 49. P. 868–874.

16. Gotlieb W.H., Beiner M.E., Shalmon B. et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. P. 718–725.

17. 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. Vol. 25. P. 2798–2803.

18. Yu M., Yang J., Wu M., Lang J. et al. Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92, N 6. P. 2122–2124.

19. Eftekhar Z., Izadi-Mood N., Yarandi F., Shojaei H. et al. Efficacy of MA acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009. Vol. 19. P. 249–252.

20. Perry T., Korach J., Goetlieb W.H. et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients. More than 1 pregnancy can be achieved // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011. Vol. 21. P. 72–78.

21. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J., Kim D.Y. et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 129, N 1. P. 7–11.

REFERENCES

1. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., et al. Regression, relapse and live birth rates after fertility sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: systematic review and metanalysis. *Am J Obstet. Gynecol.* 2012; 207: e1–e12.

2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2017: 250 p. (in Russian)

3. Davydov M.I. Oncology. Clinical guidelines Moscow: ID RONTs, 2015: 680 p. (in Russian)

4. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., et al.; ESMO-ESGO ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26 (1): 2–30.

5. Kravets O.A., Morhov K.YU., Nechushkina V.M., Novikova E.G. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with endometrial cancer. National Russian Union of public associations, the Association of oncologists of Russia. Moscow: Obshcherossiyskiy soyuz obshchestvennykh ob"edineniy assotsiatsiya onkologov Rossii, 2013. (in Russian)

6. Novikova E.G. Chulkova O.V. Pronin S.M. Pre-cancer and primary endometrial cancer. Moscow: 2005: 136 p. (in Russian)

7. Rubcotsa N.A., Novikova E.G., Sinitsyn V.E. et al. Endometrial cancer: preoperative staging. Comparison of the effectiveness of ultrasound study and magnetic resonance imaging. *Vestnik rentgenologii [Bulletin of Roentgenology].* 2012; (4): 33–44. (in Russian)

8. Ben-Shachar I., Vitellas K.M., Chon D.E. The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 93: 233–7.

9. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 693–9.

10. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., et al. Regression, relapse and live birth rates after fertility sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: systematic review and metanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207: e1–e12.

10. 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.

11. Pashov A.I., Sivova E.N. Conservative treatment of early endometrial cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine [Research and Practice in Medicine].* Special issue, May 2016. Theses of the First National Congress T29 "Cancer of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment" (2016, May 19–21, Moscow). Moscow: Kvazar, 2016: 194 p. (in Russian)

12. Dhar K.K., NeedhiRajan T., Koslowski M., Woolas R.P. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005; 97: 924.

13. Minig L., Franchi D., Boveri S., Casadio C., 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: 643–9.

14. Maksimov S.Ya. Minimal endometrial cancer *Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology]*. 2004; 5 (1): 60–7. (in Russian)

15. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M., 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.

16. Gotlieb W.H., Beiner M.E., Shalmon B., et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 718–25.

17. 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: 2798–803.

18. Yu M., Yang J., Wu M., Lang J., et al. Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium // *Fertil Steril.* 2009; 92 (6): 2122–4.

19. Eftekhari Z., Izadi-Mood N., Yarandi F., Shojaei H., et al. Efficacy of MA acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 249–52.

20. Perry T., Korach J., Goetlieb W.H., et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients. More than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21: 72–8.

21. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J., Kim D.Y., et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 (1): 7–11.