

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПРЕДРАКА И НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

О.В. Новикова, Е.Г. Новикова, Ю.А. Лозовая, О.В. Чулкова, С.М. Пронин

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России, г. Москва

Цель исследования. Изучить эффективность самостоятельной гормонотерапии предрака и начального рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. В исследование была включена 121 пациентка (56 больных с атипической гиперплазией и 65 больных с начальным раком эндометрия). В случаях атипической гиперплазии проводилась монотерапия ВМС миреной, при диагнозе начального рака эндометрия дополнительно к введению ВМС мирены применяли агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Первое контрольное обследование проводили через 3 месяца. При отсутствии атипических изменений в эндометрии гормонотерапию продолжали еще 3 месяца. В случаях неэффективности лечения индивидуально решался вопрос о хирургическом лечении или продолжении гормонотерапии с дополнительным пероральным приемом гестагенов. При установлении излечения пациенткам рекомендовали реализацию репродуктивной функции в кратчайшие сроки, по показаниям с применением ВРТ.

Результаты. Применение в течение 6 месяцев монотерапии ВМС миреной позволило достичь полного эффекта у 51/56 (91%) больных с атипической гиперплазией эндометрия. Длительность наблюдения составила 3–47 месяцев. Рецидивы выявлены у 8 (16%) больных в сроках от 8 до 22 месяцев после окончания лечения. Спонтанные беременности (без применения ВРТ) наступили у восьми пациенток (16%), в одном случае произошел самопроизвольный выкидыш на малом сроке, в четырех случаях беременности завершились срочными родами, три пациентки беременны в настоящее время. В группе больных начальным раком эндометрия ($n = 65$) при обследовании через 6 месяцев от начала гормонотерапии излечение было установлено в 51 (78%) наблюдении. Длительность наблюдения составила 3–47 месяцев (медиана 18 мес.), рецидивы выявлены у 11 (22%) больных в сроки от 3 до 8 месяцев. Беременности наступили у 12 (24%) пациенток, в двух случаях с использованием ВРТ, и у пяти пациенток к настоящему времени завершились срочными родами.

Выводы. Метод самостоятельной гормонотерапии атипической гиперплазии и начального рака эндометрия обладает существенными преимуществами перед традиционным хирургическим лечением, поскольку позволяет добиться излечения и сохранить фертильность у женщин репродуктивного возраста. В то же время использование гормонотерапии сопряжено с высокой частотой рецидивов, а также повышенным риском развития злокачественных опухолей яичников.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, фертильность, гормонотерапия.

SEPARATE USE OF HORMONE THERAPY AS AN ALTERNATIVE TO THE SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIAL PRECANCER AND EARLY ENDOMETRIAL CANCER IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

S.V. Novikova, E.G. Novikova, Yu.A. Lozovaya, O.V. Tchulkova, S.M. Pronin

P.A. Gertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of Federal State Budget Institution «Federal Medical Research Center named after P.A. Gertsen», Moscow

Objective of the study: To estimate the effectiveness of separate hormone therapy of endometrial cancer and early endometrial cancer in women of reproductive age.

Materials and Methods: The study included 121 patients (56 patients with atypical hyperplasia and 65 patients with early endometrial cancer). Monotherapy using intrauterine device Mirena was conducted in cases of atypical hyperplasia,

and in cases of an early endometrial cancer gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists were used in addition to the insertion of intrauterine device Mirena. The first check-up was conducted three months after. In the absence of atypical endometrial changes hormone therapy was continued for another 3 months. In cases when treatment turned out to be ineffective, surgical treatment or continuation of hormone therapy with an additional oral administration of progestogens were considered. When the results of the treatment showed that cure had been achieved, the patients were recommended to implement their reproductive function within the shortest possible period of time with the use of assisted reproductive technologies (ART) if it is clinically indicated.

Results. The use of monotherapy with intrauterine device Mirena for the period of 6 months resulted in full effect of the treatment in 51/56 patients (91%) with atypical endometrial hyperplasia. The duration of observation was 3–47 months. Recurrences were detected in 8 (16%) patients at period from 8 to 22 months after the treatment. Spontaneous pregnancies (without the use of assisted reproductive technology (ART)) occurred in 8 patients (16%), there was 1 case of spontaneous miscarriage in early pregnancy, in 4 cases pregnancies were carried to full term, three patients are pregnant now. The group of patients with early endometrial cancer (n=65) was examined 6 months after the beginning of hormone therapy and it was diagnosed that the cure had been achieved in 51 cases (78%) of observations. The duration of check-up was 3–47 months (the median — 18 months.), recurrences were detected in 11 (22%) patients at period from 3 to 8 months. Pregnancies occurred in 12 (24%) patients, in two cases — assisted reproductive technology (ART) was used, and in 5 patients pregnancies went on to full term and resulted in live births.

Conclusions. The method of separate hormone therapy of atypical hyperplasia and early endometrial cancer has significant advantages over traditional surgical treatment as it allows to achieve full cure and to preserve fertility in women of reproductive age. At the same time, the use of hormone therapy is associated with high rate of recurrences and with an increased risk of the development of ovarian cancer.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, fertility, hormone therapy.

Метод консервативного гормонального лечения атипической гиперплазии (АГЭ) и начального рака эндометрия (РЭ) известен уже более 30 лет, однако до настоящего времени не является стандартным подходом в ведении молодых пациенток в связи с высокой частотой рецидивов и не всегда удовлетворительными показателями фертильности после окончания лечения.

Самостоятельная гормонотерапия атипической гиперплазии и начального рака эндометрия — практически единственное направление в онкогинекологии, где приоритет в мире признан за российскими учеными, в частности Я.В. Бохманом [7, 8]. В середине 70-х годов прошлого века профессор Я.В. Бохман первым в России и мире сформулировал положение о двух патогенетических типах рака эндометрия (РЭ). Первый тип — эстроген-зависимый, наблюдается у 80% пациенток и отличается существенно более благоприятным прогнозом в сравнении со вторым, эстроген-независимым типом. В конце 70-х годов Я.В. Бохман предпринял первую попытку консервативного лечения начального РЭ с использованием гормонотерапии. В 1985 году его результаты впервые были опубликованы в англоязычном науч-

ном журнале. В статье сообщалось о лечении 19 больных РЭ с использованием 17 ОПК. Через 3–9 лет наблюдения 15 человек оставались излечены [8].

В нашей стране научные исследования были продолжены в Санкт-Петербурге, а также в Москве в МНИОИ им. П.А. Герцена [2, 3]. Самостоятельная гормонотерапия применяется и за рубежом, однако до настоящего времени метод не является стандартным вариантом лечения и уровень доказательности проведенных исследований относительно невысок, что связано с ограниченным числом пациенток в отдельных клиниках и медицинских центрах.

Общеизвестно, что РЭ является патологией постменопаузального возраста и только порядка 5% приходится на возраст моложе 40 лет. Если перевести эти проценты в абсолютные числа, то для РФ число пациенток с диагнозом РЭ в репродуктивном возрасте составит всего около 1000 случаев в год [1]. Казалось бы, совсем немного, однако этот контингент больных, бесспорно, заслуживает особого внимания, поскольку среди них, по нашим данным, около 80% на момент установления диагноза не имеют детей,

и для этих женщин возможность сохранения фертильности нередко оказывается не менее важной, чем излечение онкологического заболевания.

В МНИОИ им. П.А. Герцена самостоятельная гормонотерапия применяется с середины 70-х годов. Сначала в качестве гестагена использовали внутримышечное введение 17-оксипрогестерона капроната, позднее — медроксипрогестерона ацетат в таблетированной форме для перорального применения (препарат проверки). Разработанные в отделении схемы гормонотерапии атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и РЭ позволяли достичь излечения у 65–84% больных, частота рецидивов составляла 18%, у 20% больных после излечения наступили беременности [3].

За годы и десятилетия применения метод самостоятельной гормонотерапии претерпевает постепенную эволюцию, связанную с совершенствованием старых и внедрением новых методов диагностики, развитием фармакологии и появлением в арсенале онкологов новых гормональных препаратов, пересмотром тактики лечения на основании анализа накопленного опыта, а также использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для улучшения показателей фертильности после излечения.

Материалы и методы

С 2008 года в отделении онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена проводится проспективное исследование по изучению эффективности самостоятельной гормонотерапии с использованием левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ВМС) мирены при АГЭ и РЭ у женщин репродуктивного возраста. В случаях АГЭ проводилась монотерапия ВМС миреной, при диагнозе начального РЭ дополнительно к введению ВМС мирены применяли агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Выбор препаратов для гормонотерапии был обусловлен следующими факторами. При введении ВМС мирены концентрация левоноргестрела в эндометрии оказывается в 100 раз выше, чем при использовании

пероральных гестагенов, при этом низкие концентрации левоноргестрела в крови обеспечивают минимальное число системных побочных эффектов. При РЭ дополнительно к введению ВМС мирены мы посчитали необходимым провести обратимое выключение функции яичников со снижением уровней эстрогенов до постменопаузальных значений. В качестве агониста ГнРГ в настоящем исследовании применяли препарат Золадекс.

Отбор больных для проведения самостоятельной гормонотерапии по новой схеме проводился среди пациенток репродуктивного возраста, направленных из других медицинских учреждений с диагнозом АГЭ или РЭ по результатам отдельного диагностического выскабливания (РДВ). Показаниями к выполнению РДВ являлись нарушения менструального цикла, как правило, менометроррагии, бессимптомная патология эндометрия, установленная при УЗИ, обследование по поводу бесплодия и перед проведением экстракорпорального оплодотворения.

Первичное обследование пациенток в МНИОИ включало в первую очередь пересмотр гистологических препаратов для подтверждения диагноза АГЭ или РЭ. Среди гистологических вариантов РЭ критерием отбора являлась только высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома.

Всем пациенткам выполнялось УЗИ органов брюшной полости и малого таза, молочных желез. В случаях РЭ дополнительно проводилось МРТ малого таза с динамическим контрастированием для оценки наличия и глубины инвазии опухоли. Обследование включало определение уровня онкомаркера СА-125, рентгенографию легких. Одной из задач обследования являлось исключение сопутствующей патологии, которая может быть в последующем препятствием к вынашиванию беременности и родам.

Завершающим этапом первичного обследования и одновременно первым этапом консервативного лечения являлось выполнение повторной цервикогистероскопии и РДВ, поскольку на практике интервал от проведения первого РДВ до обращения в МНИОИ

составлял не менее 4–5 недель, а в большинстве случаев 2–3 месяца, особенно у пациенток, направленных из других городов. Согласно нашему опыту, важным условием для начала самостоятельной гормонотерапии является максимальное первичное «хирургическое» удаление патологически измененного эндометрия, что достигается при РДВ. При цервикогистероскопии дополнительно оценивалось распространение опухоли на цервикальный канал, состояние устьев маточных труб (как одного из факторов в пользу применения в последующем ВРТ), а также условия для введения ВМС мирены — отсутствие деформации полости матки (пороки развития, миоматозные узлы, синехии). Повторное гистологическое исследование в ряде случаев изменило первоначальный диагноз АГЭ на РЭ.

По результатам обследования с пациентками проводилась беседа, по желанию с участием мужа или близких родственников, когда женщина была подробно информирована о ее заболевании, благоприятном прогнозе в случае стандартного хирургического лечения, рисках, связанных с гормонотерапией, потенциальной необходимостью в дальнейшем применения ВРТ для наступления беременности. Все пациентки подписывали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом института (табл. 1).

Гормонотерапию проводили с использованием ВМС мирены, после введения спирали контролировали ее положение в полости матки по УЗИ. При РЭ дополнительно вводили

золадекс 3,6 мг подкожно 1 раз в 4 недели или 10,8 мг 1 раз в 12 недель. При отсутствии выраженных побочных эффектов первое контрольное обследование проводили через 3 месяца: УЗИ малого таза, гистологическое исследование эндометрия (пайпель-биопсия). При отсутствии атипических изменений в эндометрии гормонотерапию продолжали еще 3 месяца. В случаях неэффективности лечения индивидуально решался вопрос о хирургическом лечении или продолжении гормонотерапии с дополнительным пероральным приемом гестагенов (провера 500 мг ежедневно). Через 6 месяцев от начала лечения выполняли цервикогистероскопию и РДВ. При установлении излечения пациенткам рекомендовали реализацию репродуктивной функции в кратчайшие сроки, по показаниям с применением ВРТ.

Результаты

В исследование была включена 121 пациентка в (56 больных с АГЭ и 65 больных с начальным РЭ). Все женщины высказывали настойчивое желание сохранить репродуктивную функцию, 78% из них не имели детей, остальные имели одного ребенка и, как правило, состояли в новом браке.

Самостоятельная гормонотерапия по поводу АГЭ проводилась у 56 пациенток. Средний возраст на момент начала лечения составлял 33 года (от 24 до 42 лет). Через 3 месяца после введения ВМС мирены, по данным УЗИ, толщина М-эхо составляла 1,5–4 мм, в 3 случаях — 6–7 мм, патологических изменений

Таблица 1

Критерии отбора пациенток для проведения самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ с использованием ВМС мирены

Возраст	— репродуктивный
Гистологический диагноз	— атипическая гиперплазия эндометрия; — G1 эндометриодная аденокарцинома
УЗИ, МРТ	— отсутствие признаков инвазии
Цервикогистероскопия	— отсутствие деформации полости матки
Сопутствующие заболевания	— отсутствие противопоказаний к вынашиванию беременности и родам
Информированное согласие пациентки	

выявлено не было. Всем пациенткам была выполнена пайпель-биопсия эндометрия, и при гистологическом исследовании в двух случаях сохранялась АГЭ. Этим двум больным лечение было продолжено с добавлением к ВМС мирене проверки (500 мг ежедневно), в остальных случаях продолжали монотерапию ВМС миреной. При РДВ через 6 месяцев от начала лечения у 51 пациентки по результатам гистологического исследования очагов атипической гиперплазии не выявлено, наблюдалась выраженная атрофия эпителия желез, децидуаподобная реакция стромы, что соответствовало патоморфозу 4 степени.

Среди 3 неизлеченных пациенток в двух случаях проведено хирургическое лечение, в одном случае лечение продолжено до 9 месяцев с дополнительным назначением проверки.

Таким образом, применение в течение 6 месяцев монотерапии ВМС миреной позволило достичь полного эффекта у 51/56 больных (91%).

Длительность наблюдения составила 3–47 месяцев (медиана 19 мес.), обследование с использованием УЗИ проводили каждые 3 месяца, гистологическое исследование эндометрия — каждые 6 месяцев. Рецидивы установлены у 8 (16%) больных в сроках от 8 до 22 месяцев после окончания лечения. Спонтанные беременности (без применения ВРТ) наступили у 8 (16%) пациенток, в 1 случае произошел самопроизвольный выкидыш на малом сроке, в 4 случая беременности завершились срочными родами, три пациентки беременны в настоящее время.

В отношении гормонотерапии начального РЭ результаты оказались закономерно несколько хуже. Средний возраст пациенток не отличался от группы АГЭ и составил 33 года (24–41 год). Лечение по схеме ВМС мирена + золадекс проводилось 65 больным. При обследовании через 3 месяца неизлеченность установлена у 12 пациенток. В 3 случаях гистологически определялись очаги АГЭ, и гормонотерапия была продолжена с дополнительным приемом проверки. У 9 больных определялись очаги эндометриоидной аденокарциномы, в 1 случае выполнено хирургическое лечение, у остальных 8 больных гормонотерапия также была продолжена с добавлением проверки.

В основной группе пациенток, получавших лечение только ВМС миреной и золадексом, через 6 месяцев от начала гормонотерапии излечение установлено в 51 (78%) случае.

Длительность наблюдения составила 3–47 месяцев (медиана 18 мес.), за этот период рецидивы выявлены у 11 (22%) больных в сроки от 3 до 8 месяцев. Беременности наступили у 12 (24%) пациенток, в двух случаях с использованием ВРТ и у 5 пациенток к настоящему времени завершились срочными родами.

В заключение следует отметить хорошую переносимость новых вариантов гормонотерапии. При монотерапии ВМС миреной системных побочных эффектов нами не наблюдалось, при добавлении золадекса закономерно появлялись климактерические нарушения (в основном, приливы), однако

Таблица 2

Результаты самостоятельной гормонотерапии атипической гиперплазии и начального рака эндометрия

	Онкологические результаты		Репродуктивные результаты	
	Излечение	Рецидивы	Беременности	Роды
АГЭ (n=56)	51 (91%)	8 (16%)	8 (16%)	4
РЭ (n=65)	51 (79%)	11 (22%)	12 (24%)	5

их выраженность ни в одном случае не явилась препятствием к продолжению лечения. Полной экспульсии ВМС не было, у 4 больных по УЗИ наблюдалось смещение спирали в цервикальный канал, что потребовало коррекции ее положения, и лечение было продолжено.

В таблице 2 представлены основные результаты проведенного исследования.

Обсуждение

Несмотря на относительную простоту применения самостоятельной гормонотерапии, не требующую, к примеру, длительно-го освоения хирургической техники или дорогостоящего оборудования, метод до сих пор не имеет широкого распространения как в нашей стране, так и в мире. Следует особо подчеркнуть, что рандомизированные исследования по самостоятельной гормонотерапии до настоящего времени отсутствуют и уровень доказательности имеющихся исследований пока не высок.

В 2012 году авторы из Великобритании представили мета-анализ англоязычных публикаций по самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ с 1950 года. Только 34 статьи содержали результаты лечения 5 и более пациенток и были включены в мета-анализ. 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%. Отличительной чертой самостоятельной гормонотерапии является крайне высокая частота рецидивов. По результатам мета-анализа 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 самостоятельной

гормонотерапии следует привести реальную возможность реализации репродуктивной функции. Частота родов после гормонотерапии РЭ и АГЭ принципиально не отличается и составляет 28% и 26% соответственно [11].

В другом мета-анализе эффективность гормонотерапии оценивали на основании данных 45 исследований, включавших 391 пациентку (72% с диагнозом РЭ). Большинство больных (74%) получали медроксипрогестерона ацетат или мегестрола ацетат. Частота полного ответа составила 78%, медиана времени до полного ответа — 6 месяцев. Спонтанные беременности наступили у 36% пациенток, рецидивы установлены у 25% больных с медианой времени до рецидива — 24 месяца [13].

В нашем исследовании при использовании нового варианта гормонотерапии эффективность лечения составила 91% для АГЭ и 79% для начального РЭ, что принципиально не отличается от результатов других авторов. Однако установленная нами частота рецидивов — 16% для АГЭ и 22% для РЭ — оказывается существенно ниже, что мы бы скорее связали с относительно небольшим на сегодняшний день сроком наблюдения за пациентками, завершившими гормонотерапию. В нашем исследовании рецидивы АГЭ и РЭ были выявлены в сроки от 3 до 22 месяцев, однако, ранее проведенные в нашем институте исследования и данные других авторов указывают на возможность возникновения рецидивов и в более поздние сроки. По данным С.Я. Максимова, рецидивы после самостоятельной гормонотерапии РЭ возникли у 10 из 24 пациенток в сроки от 4 до 12 лет [2]. В связи с этим до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о целесообразности выполнения радикальной операции после реализации пациенткой репродуктивной функции.

Высокая частота рецидивов после самостоятельной гормонотерапии ставит вопрос о возможности проведения повторных курсов самостоятельной терапии. Такой опыт есть в нашей клинике [3]. В исследовании Perri et al [19] 11 пациенток с рецидивами после гормонотерапии РЭ получали повторный курс

гормонотерапии, и во всех случаях зарегистрирован полный ответ. Среди этих больных у 3 наступили беременности, 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. Наиболее изученными препаратами для самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ являются пероральные гестагены, в частности медроксипрогестерона ацетат и мегестрола ацетат [17]. Мы изучили возможность применения ВМС мирены и получили высокие показатели эффективности при существенно меньшем числе побочных эффектов, однако частота рецидивов остается все же достаточно высокой. Более того, существуют клинические ситуации, когда предпочтительно применение пероральных гестагенов (например, деформации полости матки). Наше исследование является не единственным по применению внутриматочной левоноргестрел-содержащей системы, а также агонистов ГнРГ [9, 15, 18].

В нашей стране научные работы по самостоятельной гормонотерапии предрака и рака эндометрия проводятся в Москве, в Санкт-Петербурге [6], а также в Красноярске. Пашов А.И. в 2012 году опубликовал результаты лечения 24 пациенток с АГЭ и РЭ с использованием агонистов ГнРГ и ВМС мирены. В отличие от нашего исследования длительность лечения составляла не менее 9 месяцев для АГЭ и не менее 15 месяцев для РЭ. Предложенный метод оказался эффективен у всех больных, в 6 (25%) случаях наступили спонтанные беременности [4].

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова придерживается мнения о необходимости хирургического лечения в случае отсутствия эффекта через 3 месяца от начала лечения [2]. В нашем исследовании длительность лечения до решения вопроса об операции составляла у подавляющего числа больных 6 месяцев. Другие авторы полагают, что минимальная длительность гормонотерапии должна быть не менее 3 месяцев, но в ряде

случаев необходимо увеличить продолжительность лечения [12].

При определении возможности проведения самостоятельной гормонотерапии ключевым моментом диагностики является оценка глубины инвазии опухоли в миометрий, а также отсутствие вовлечения шейки матки и лимфатических узлов. На сегодняшний день наиболее точным методом диагностики для рака эндометрия признана магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием. По нашим данным, информативность метода составляет 82%, прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов — 94% и 56% соответственно [5], что не противоречит данным других исследователей [16]. В настоящее время в нашей клинике при проведении самостоятельной гормонотерапии 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 $\frac{1}{2}$). 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 самостоятельная гормонотерапия с целью сохранения фертильности не проводится.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что пациентки с диагнозом РЭ имеют повышенный риск синхронного или метастатического рака яичников, но величину этого риска оценить достаточно сложно. Большинство авторов приводили цифру порядка 5%, однако в 2005 году появилась публикация исследования Walsh С., где частота синхронного рака яичников у молодых пациенток (24–45 лет), оперированных по поводу РЭ, составила 25% [20]. Эти данные заставляют серьезно задуматься о дополнительном риске со стороны яичников при проведении самостоятельной гормонотерапии, особенно с учетом ограниченных возможностей скрининга рака яичников у женщин молодого возраста.

Анализируя результаты нашего исследования и сопоставляя их с данными других авторов, нельзя не обратить внимание на достаточно низкие показатели фертильности — частота наступления беременностей составила всего 16% для АГЭ и 24% для РЭ. Одним из объяснений, бесспорно, является относительно небольшой период времени после окончания лечения — 3–47 месяцев (медиана 18 месяцев для АГЭ и 19 месяцев для РЭ). Вторым и, возможно, более важным — ограниченное применение ВРТ. Большинство пациенток уже на момент начала онкологического лечения помимо патологии эндометрия имеют сниженный овариальный резерв, первичное или вторичное бесплодие в анамнезе, что ставит под сомнение возможность наступления спонтанной беременности даже в случае успешного лечения АГЭ или РЭ. В литературе описаны отдельные клинические наблюдения, когда применение ВРТ после излечения АГЭ и РЭ не сопровождалось возникновением рецидива. Наиболее крупным по численности больных является исследование японских авторов, опубликованное в феврале 2013 года [14]. Среди 36 больных, излеченных от АГЭ и РЭ с использованием гормонотерапии, 26 хотели забеременеть и во всех случаях применяли ВРТ. Беременности наступили у 18/26 (69,2%) пациенток и закончились родами у 16 женщин. Частота рецидивов составила 18,8% у родивших женщин, 70% у неродивших, у которых применяли ВРТ, и 70% у женщин без ВРТ. Полученные результаты свидетельствуют о возможности и обоснованности использования ВРТ после консервативного лечения АГЭ и РЭ.

В нашей стране до недавнего времени существовало серьезное административное

препятствие в виде приказа Минздрава РФ от 26.02.2003 № 67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия», где говорилось о том, что злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе, являются противопоказанием для проведения экстракорпорального оплодотворения. В августе 2012 года был принят новый приказ № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», где при наличии в анамнезе злокачественных новообразований вопрос о возможности использования ВРТ решается на основании заключения врача-онколога.

Таким образом, метод самостоятельной гормонотерапии АГЭ и начального РЭ обладает существенными преимуществами перед традиционным хирургическим лечением, поскольку позволяет добиться излечения у большинства больных и представляет молодым женщинам реальный шанс родить ребенка. В то же время использование гормонотерапии сопряжено с высокой частотой рецидивов, а также повышенным риском развития злокачественных опухолей яичников. Для достижения беременностей после излечения АГЭ и РЭ, как правило, необходимо применение вспомогательных репродуктивных технологий, однако их безопасность пока недостаточно изучена. Мы надеемся, что проведение дальнейших исследований и анализ отдаленных результатов будут способствовать сокращению рисков самостоятельной гормонотерапии и улучшению как онкологических, так и репродуктивных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. — 2014. — 258 с.
2. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 60–67.
3. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. // МИА, Москва. — 2005. — 132 с.
4. Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование. // Злокачественные опухоли. — 2012. — Т. 2, № 1. — С. 15–17.

5. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Сеницын В.Е. и др. Рак эндометрия: предоперационное стадирование. Сопоставление информативности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. // Вестник рентгенодиагностики и радиологии. — 2012. № 4. — С. 33–44.
6. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Михайлюк Г.И. Современная гормонотерапия рака эндометрия. // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — приложение. — С. 89–93.
7. Berek J.S., Hacker N.F. Practical Gynecologic Oncology. // Lipincott Williams & Wilkins. — 2000. — 937 P.
8. 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. — Vol. 20. — P. 139–55.
9. 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.
10. DiSaia P.J., Creasman W.T. Clinical Gynecologic Oncology. // 7th edition. — Mosby Elsevier. — 2007. — 812 P.
11. 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 metaanalysis. // Am J Obstet Gynecol. — 2012. — Vol. 207. 266 e. — P. 1–12.
12. 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.
13. 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.
14. Ichinose M., Fujimoto A., Osuga Y. et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. // Int J Gynecol Cancer. — 2013. — Vol. 23. — P. 288–293.
15. Jadoul P., Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. // Fertil Steril. — 2003. — Vol. 80. — P. 1315.
16. Kinkel K., Kaji Y., Yu K.K. et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. // Radiology. — 1999. — Vol. 212. — P. 711.
17. Mazzon I., Corrado G., Masciullo V. et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. // Fertil Steril. — 2010. — Vol. 93. — P. 1286.
18. Montz F.J., Bristow R.E., Bovicelli A. et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. // Am J Obstet Gynecol. — 2002. — Vol. 186. — P. 651.
19. 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.
20. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. // Obstet Gynecol. — 2005. — Vol. 106. — P. 693–9.