



УДК 618.145-006-08
Поступила 20.07.2017

Возможно ли сохранение фертильности при рецидивах после консервативного лечения атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия?

О.В. Новикова^{1,3}, Е.Г. Новикова¹, К.В. Краснопольская², В.Б. Носов³,
Ю.А. Лозовая⁴, Ч.А. Авазова¹, О.С. Балахонцева⁵, А.В. Чархифалакян⁶

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Научного медицинского исследовательского радиологического центра, Москва; ²Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва; ³Европейский медицинский центр, Москва; ⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Научного медицинского исследовательского радиологического центра, Обнинск; ⁵Центр лечения бесплодия ЭКО, Москва; ⁶Московский областной перинатальный центр, Балашиха, Россия

По данным официальной статистики в Российской Федерации в 2015 году зарегистрировано 24 422 впервые выявленных случаев рака эндометрия (РЭ), при этом на долю пациенток репродуктивного возраста пришлось всего 5,2% [1]. Аналогичные показатели по доле пациенток молодого возраста среди всех больных раком эндометрия представлены и по другим странам. Низкая частота рака эндометрия у молодых является основным фактором, тормозящим развитие органосохраняющего лечения при данной патологии, поскольку опыт отдельных клиник крайне ограничен. Тем не менее в настоящее время клинические рекомендации по лечению рака эндометрия, принятые в США, в Европе и в России (Ассоциация онкологов России, RUSSCO), содержат четкие указания о необходимости обсуждения с молодыми пациентками возможности сохранения фертильности и проведения такого лечения в специализированных центрах и клиниках [1, 2, 3].

Эффективность самостоятельной гормонотерапии в лечении атипичической гиперплазии (АГЭ) и начального рака эндометрия составляет в среднем 75–85%, однако в отличие от традиционного хирургического лечения наблюдается высокая частота рецидивов, достигающая по данным разных авторов порядка 40% [4]. В противовес высокому риску рецидивов после самостоятельной гормонотерапии (СГТ) следует привести реальную возможность для пациенток реализации репродуктивной функции. Частота родов после гормонотерапии РЭ и АГЭ составляет 28% и 26%, соответственно [5].

Современные клинические рекомендации содержат критерии отбора больных для органосохраняющего лечения, предлагают возможные схемы гормонотерапии, алгоритм обследования во время и после лечения, однако все эти данные касаются только первичного консервативного лечения. Возможность проведения повторных курсов гормонотерапии при возникновении рецидивов у пациенток, не успевших родить ребенка, остается пока практически не изученной. Целью настоящей работы впервые в РФ являлось определение эффективности повторного консервативного лечения рецидивов АГЭ и начального РЭ у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

В исследование включено 57 пациенток репродуктивного возраста с исходным диагнозом АГЭ или начального РЭ, которым проводилась самостоятельная гормонотерапия (СГТ) с целью сохранения фертильности. Первичное консервативное лечение АГЭ и РЭ у всех 57 пациенток завершилось излечением (полный ответ) по результатам гистологического исследования ткани эндометрия. В ходе дальнейшего наблюдения и обследования были выявлены рецидивы заболевания эндометрия, также подтвержденные данными патоморфологического исследования. В лечении рецидивов использовали повторные курсы гормонотерапии и хирургический метод, оценивали онкологические и репродуктивные результаты.

Тактика лечения рецидива определялась двумя основными параметрами: распространенностью опухолевого процесса при выявлении рецидива и желанием пациентки сохранить репродуктивную функцию. На основании предшествовавшего опыта МНИОИ им. П.А. Герцена и анализа данных литературы были разработаны критерии отбора больных для консервативного лечения рецидивов. Критерии включали гистологический диагноз атипичической гиперплазии эндометрия или G1 эндометриоидной аденокарциномы в ткани эндометрия, полученной путем РДВ (в случае выявления 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.

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на две группы по исходному диагнозу: группу АГЭ составили 24 пациентки и группу начального РЭ – 33 пациентки.

Результаты

Возраст больных на момент первичного лечения составлял от 22 до 42 лет, медиана – 33 года. Значимых различий по возрасту между группами АГЭ и РЭ не наблюдалось. До выявления заболевания эндометрия беременности в анамнезе были у 17 (30%) пациенток, однако лишь у 9 женщин эти беременности завершились родами (один ребенок погиб), у остальных 8 – медицинским абортom или самопроизвольным выкидышем. Таким образом, большинство пациенток (84%, 48/57) не реализовали репродуктивную функцию и не имели детей.

Основные сведения по первичному консервативному лечению АГЭ и начального РЭ у пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 1. В группе начального РЭ гистологический вариант опухоли во всех случаях соответствовал эндометриоидной аденокарциноме, в 88% (n=29) по материалу РДВ была установлена высокая степень дифференцировки (G1), у остальных четырех пациенток (12%) – умеренная (G2). По данным МРТ у одной больной (3%) выявлены признаки начальной инвазии опухоли в миометрий в пределах 1-2 мм. Всем пациенткам исследуемой группы определяли уровень онкомаркера СА-125, повышения зарегистрировано не было. Варианты консервативного гормонального лечения включали медроксипрогестерона ацетат, ВМС мирену, агонисты ГнРГ.

Длительность гормонотерапии составляла от 6 до 12 месяцев. Завершающим этапом лечения во всех случаях было гистологическое исследование ткани эндометрия, полученной в результате раздельного диагностического выскабливания. При установлении излечения всем пациенткам была разрешена беременность, по показаниям с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).



Таблица 1

Диагноз и варианты первичного консервативного лечения в исследуемой группе больных (n=57)

	АГЭ, n=24	РЭ, n=33
Диагноз		эндометриоидная аденокарцинома: G1 – 29 (88%) G2 – 4 (12%) начальная инвазия по МРТ – 1 (3%)
МПА	12	8
ВМС мирена	12	
ВМС мирена + агонисты ГнРГ		21
ВМС мирена + провера ± агонисты ГнРГ		4

МПА – медроксипрогестерона ацетат, ВМС – внутриматочная система, ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон.

Несмотря на настойчивое желание пациенток иметь в будущем детей, что обсуждалось при планировании лечения АГЭ и РЭ, на момент окончания онкологического этапа лишь 51% из них сохранили репродуктивные намерения. В качестве причин отказа от беременности пациентки называли молодой возраст, отсутствие полового партнера, отсутствие материального достатка.

Среди 29 женщин, сохранивших репродуктивные намерения, пробовали забеременеть самостоятельно без применения ВРТ 18 пациенток (АГЭ – 7, РЭ – 11), у 7 из них наступило 8 спонтанных беременностей (2 беременности в группе АГЭ и 6 беременностей в группе РЭ). Частота наступления спонтанной беременности составила 39% от пытавшихся. Попытки достижения беременности с применением ВРТ были предприняты у 11/29 (38%) пациенток, планировавших беременность (5 в группе АГЭ и 6 в группе РЭ). Беременность (двойня) наступила лишь у одной пациентки с исходным диагнозом РЭ. Частота наступления беременности с использованием ВРТ составила 9% от пытавшихся (табл. 2).

Суммарно частота наступления беременности после первичного консервативного лечения в исследуемой группе составила 28% от пациенток, сохранивших репродуктивные намерения, всего было 9 беременностей у 8 женщин. Срочными родами завершились лишь 4 беременности, в одном случае родилась двойня (срочные роды, мальчик 2550 гр, 47 см и девочка 2190 г, 45 см, 8-9 баллов по шкале Апгар). Остальные 5 беременностей оказались замершими в I триместре. При этом у одной пациентки при РДВ был выявлен рецидив заболевания эндометрия, ассоциированный с беременностью, что является крайне редким клиническим наблюдением. В соскобе из полости матки определялись фрагменты G1 эндометриоидной аденокарциномы.

Таким образом, среди 57 пациенток после первичного консервативного лечения АГЭ и начального РЭ родили детей 4 женщины, что составило всего 7% от излеченных и 14% от пытавшихся забеременеть.

Интервал времени от окончания первичного консервативного лечения до выявления первого рецидива составил от 6 до 76

месяцев (медиана 18 мес.) при АГЭ и от 4 до 80 месяцев (медиана 13 мес.) при РЭ. Различия между группами были не значимы. При клиническом обследовании у 48 из 57 пациенток, включенных в исследование (84%), первый рецидив представлял собой АГЭ или высокодифференцированную эндометриоидную аденокарциному без инвазии в миометрий по данным УЗИ и МРТ малого таза с контрастированием. С этой группой пациенток обсуждалась возможность проведения повторного курса гормонотерапии с сохранением фертильности и последующими попытками беременности или в качестве альтернативы хирургическое лечение в объеме гистерэктомии с маточными трубами с допустимым сохранением яичников. Несмотря на информирование о потенциальных рисках прогрессирования заболевания и отсутствии гарантии излечения при использовании гормонотерапии, 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), то есть согласно принятым критериям проведение повторного курса гормонотерапии было теоретически возможно у 21/24 (88%) пациенток. У трех пациенток проведение повторного курса СГТ было признано нецелесообразным в связи с большей распространенностью опухолевого процесса, им выполнено хирургическое лечение.

Возможность консервативного лечения обсуждали с 21 пациенткой группы АГЭ. Большинство из них выразили настойчивое желание сохранить репродуктивную функцию, однако двое (10%) отказались от второго курса гормонотерапии, одной больной выполнена операция, вторая длительно лечилась народными средствами и на момент повторного обращения имела распространенный рак эндометрия.

Таким образом, повторный курс СГТ в группе пациенток с исходным диагнозом АГЭ проводился 19 пациенткам. Использовали различные схемы, включая проверку медроксипрогестерона ацетат (МПА)

Таблица 2

Репродуктивные результаты после первичного консервативного лечения АГЭ и начального РЭ

	Все пациентки, n=57	АГЭ, n=24	РЭ, n=33
Сохранили намерение реализовать репродуктивную функцию	29 (51%)	12 (50%)	17 (52%)
Среди планировавших беременность			
	Всего n=29	АГЭ, n=12	РЭ, n=17
Пробовали без ВРТ	18	7	11
Самостоятельная беременность	8 берем. у 7 чел. (39%)	2	6
ВРТ	11 (38%)	5 (42%)	6 (35%)
Беременность после ВРТ	1 (9% от использовавших ВРТ)	–	1
Всего беременностей	9 берем. у 8 чел. (28% пытавшихся)	2	7 берем. у 6 чел.



(таблетки 500 мг), внутриматочную систему (ВМС) мирену, ВМС мирену в сочетании с агонистами ГнРГ, ВМС мирену в сочетании с МПА и агонистами ГнРГ.

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 двух случаях (11%) 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 изпод наблюдения.

В группе пациенток с исходным диагнозом РЭ при выявлении первого рецидива проведение повторного курса СГТ было теоретически возможно у 27/33 (82%) 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 лечение.

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

Повторный курс СГТ в группе пациенток с исходным диагнозом РЭ проводился 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. 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 случаях (12%) излечения достичь не удалось, проведено хирургическое лечение. Эффективность повторного курса гормонотерапии в лечении рецидива составила для всех пациенток 89%, различия между группами АГЭ и РЭ были не значимы (89% и 88% соответственно).

При консультировании пациенток после консервативного излечения первого рецидива во всех случаях рекомендовали реализацию репродуктивной функции в кратчайшие сроки, предпочтительно с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на настойчивое желание сохранить фертильность, что обсуждалось при выборе варианта лечения рецидива, на момент излечения сохранили репродуктивные намерения 50% женщин (35% в группе АГЭ и 61% в группе РЭ). В качестве основной причины отказа от беременности пациентки называли отсутствие полового партнера.

Среди 20 женщин, сохранивших репродуктивные намерения, пробовали забеременеть с применением ВРТ 9 пациенток. Всего у 11 женщин наступило 13 беременностей, 4 беременности в группе АГЭ и 9 беременностей в группе РЭ. Беременности после ВРТ были у двух пациенток, что составило 22% от использовавших ВРТ. Частота наступления беременности в целом составила 55% среди пытавшихся – 13 беременностей у 11 женщин (Табл. 3).

Срочными родами завершились 8 беременностей, в одном случае родилась двойня (беременность после ЭКО). У двух пациенток были замершие беременности на раннем сроке, у одной из них все

три наступившие беременности (одна после ЭКО и две спонтанные) закончились самопроизвольным абортom в первом триместре. В одном случае у пациентки, излеченной от рецидива РЭ, произошла антенатальная гибель плода на сроке гестации 27 недель.

При сравнении репродуктивных результатов после первичного консервативного лечения и гормонотерапии первого рецидива следует отметить низкую мотивацию больных. Сохраняют намерение реализовать репродуктивную функцию лишь половина больных. Частота использования ВРТ оказалась сопоставимой (38% до рецидива и 45% после), частота беременностей и родов после лечения рецидивов была выше в сравнении с первичным лечением: беременности – 55% после рецидива против 28% до рецидива, роды – 40% после рецидива против 14% до рецидива.

Среди 57 пациенток, включенных в исследование, первый рецидив заболевания эндометрия был излечен консервативно у 40 больных. При дальнейшем наблюдении второй рецидив АГЭ или РЭ был установлен у 10 женщин, что составило 25%.

Время до выявления второго рецидива составляло от 3 до 34 мес. В интервале между первым и вторым рецидивами реализовать репродуктивную функцию удалось только одной пациентке (10%). Еще у одной пациентки спонтанная беременность закончилась антенатальной гибелью плода на сроке гестации 27 недель.

Распространенность опухолевого процесса при выявлении второго рецидива соответствовала АГЭ у 5 больных, РЭ без инвазии у 4 пациенток, в одном случае диагностирован рак яичников. Всем пациенткам при выявлении второго рецидива настойчиво рекомендовали хирургическое лечение, однако дали согласие на операцию только две больные: одна пациентка с рецидивом в виде РЭ без инвазии, вторая с распространенным раком яичников.

У пациентки Л. через 32 месяца после излечения рецидива при динамическом наблюдении выявлен рост опухолевого маркера СА-125 до 52 ед/мл, при визуализационных методах обследования определялись объемные образования в яичниках, асцит. Верифицирована высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома яичников на фоне пограничной. Несмотря на проведенную радикальную операцию, 6 курсов полихимиотерапии, через 11 месяцев у больной отмечено прогрессирование с множественными метастазами и генерализацией процесса, пациентка умерла. При гистологическом исследовании операционного материала в матке у пациентки выявлена лишь гиперплазия с атипией, в связи с чем, следует думать, что причиной неблагоприятного исхода лечения данной больной был опухолевый процесс в яичниках.

Категорически отказались от хирургического лечения 8 больных со вторым рецидивом. Повторный курс гормонотерапии проводился 4 из них, излечение было достигнуто у трех пациенток. Одной больной в связи с отсутствием эффекта от гормонотерапии выполнена гистерэктомия с придатками, при плановом гистологическом исследовании дополнительно к заболеванию эндометрия выявлена пограничная эндометриоидная опухоль яичников Ia стадии. У одной из трех излеченных пациенток возник третий рецидив и выполнена гистерэктомия.

Четыре пациентки приняли решение совсем отказаться от лечения второго рецидива. У одной из них с диагнозом АГЭ возникла

Таблица 3

Репродуктивные результаты после консервативного лечения первого рецидива АГЭ и начального РЭ

	Все излеченные пациентки (n=40)	АГЭ, n=17	РЭ, n=23
Сохранили намерение реализовать репродуктивную функцию	20 (50%)	6 (35%)	14 (61%)
Среди пациенток, планировавших беременность			
	АГЭ + РЭ, n=20	АГЭ, n=6	РЭ, n=14
Использовали ВРТ	9	1	8
Всего наступило беременностей	13 берем. у 11 чел. (55% пытавшихся)	4	9 берем. у 7 чел.
Беременности после ВРТ	2 (22% использовавших ВРТ)	–	2
Самостоятельные беременности	11 берем. у 10 чел.	4	7 берем. у 6 чел.



спонтанная беременность, закончившаяся родами. Одной больной через 12 мес выполнена гистерэктомия. Одна пациентка обследована через год, по данным РДВ в эндометрии без атипии. Одна пациентка выбыла из-под наблюдения.

Таким образом, при втором рецидиве отмечается высокая частота отказа пациенток от радикального хирургического лечения в пользу сохранения фертильности. Проведение повторного курса гормонотерапии даже при втором рецидиве оказалось эффективным у 3 из 4 пациенток, тем не менее реализовать репродуктивную функцию не удалось ни одной из них, что ставит под сомнение целесообразность такого длительного многоэтапного консервативного лечения рецидивов АГЭ и начального РЭ. Среди 57 пациенток, включенных в настоящее исследование, за время выполнения работы зарегистрирован всего один летальный исход – у пациентки со вторым рецидивом. Однако необходимо отметить, что этот летальный исход был обусловлен не прогрессированием заболевания эндометрия, а метастазным злокачественным процессом в яичниках.

Обсуждение

Метод консервативного гормонального лечения АГЭ и начального рака эндометрия у молодых известен уже более 30 лет [7]. 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%. Рецидивы возникли у 26% больных после лечения АГЭ и у 40% после терапии начального РЭ. Частота родов после гормонотерапии РЭ и АГЭ принципиально не отличалась и составляла 28% и 26%, соответственно [6].

В ходе выполнения исследования впервые в нашей стране изучалась возможность проведения повторных курсов гормонотерапии при рецидивах с целью сохранения фертильности. Консервативное лечение проводили 40 больным и частота полного ответа составила 89%. Различий по эффективности повторного курса между пациентками с исходным диагнозом АГЭ и начального РЭ получено не было (89% и 88%, соответственно).

Анализируя репродуктивные результаты настоящего исследования, нельзя не обратить внимание на достаточно высокие показатели фертильности после гормонального лечения первого рецидива. Частота наступления беременностей составила 55%, родов – 40%. Среди пациенток, планировавших беременность, у 45% использовали вспомогательные репродуктивные технологии. Частота наступления беременностей после ВРТ в группе пациенток с рецидивами составила 22% от числа пытавшихся, что оказалось несколько ниже средней эффективности ВРТ в лечении бесплодия и требует разработки новых подходов с учетом особенностей данного контингента

больных. 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 [9]. 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 существенное 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.

Следует особо подчеркнуть, что особенностью консервативного лечения рецидивов АГЭ и РЭ является достаточно высокая частота повторного возврата болезни. В настоящем исследовании второй рецидив был диагностирован у 25% пациенток, излеченных после первого рецидива.

В зарубежных публикациях, содержащих данные о консервативном лечении рецидивов после гормонотерапии, число больных на сегодняшний день не превышает 33 пациенток (табл. 4).

Goetlieb et al. в 2003 году [9] опубликовали результаты консервативного лечения начального рака эндометрия у 13 пациенток за период более 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. Авторы сообщают о рождении 9 здоровых детей и отсутствии отрицательного влияния ВРТ на прогноз. Второго рецидива зарегистрировано не было.

Ushijima et al. в 2007 [10] опубликовали результаты многоцентрового проспективного исследования, проводившегося в 16 клиниках Японии. Было включено 28 пациенток с диагнозом РЭ IA стадии и 17 больных с АГЭ в возрасте до 40 лет. Пациентки получали ежедневно

Таблица 4

Опыт консервативного лечения рецидивов АГЭ и РЭ

	Число больных	Схемы гормонотерапии	Частота полного ответа	Частота возникновения второго рецидива
Gotlieb, 2003 [9]	4	МА 160-320 мг	4 (100%)	0
Ushijima, 2007 [10]	8	МПА 600 мг	6 (75%)	5 (83%)
Yu, 2009 [11]	2	не указаны	1 (50%)	0
Eftekhari, 2009 [12]	3	МА 320 мг 3 мес	2 (67%)	0
Perri, 2011 [13]	11	пероральные гестагены, ВМС мирена	11 (100%)	5 (45%)
Park, 2013 [14]	33	МПА 80-500 мг МА 80-160 мг	28 (85%)	5 (18%)
Настоящее исследование	45	МПА 500 мг, агонисты ГнРГ, ВМС мирена	40 (89%)	10 (25%)

МПА – медроксипрогестерона ацетат, МА – мегестрола ацетат, ВМС – внутриматочная система, ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон.



600 мг МПА с низкодозированным аспирином. Длительность лечения составляла 26 недель, гистологические изменения в эндометрии оценивали через 8 и 16 недель лечения. Полный ответ был установлен у 55% при диагнозе РЭ и у 82% при АГЭ. В течение последующих 3 лет наблюдения у излеченных пациенток наступило 12 беременностей и было 7 нормальных родов. У 30 больных диагностировано 14 рецидивов (47%) в сроки от 7 до 36 месяцев. 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 недель, затем она трижды получала курсы МПА по поводу повторных рецидивов. Через 3 года от начала лечения выполнена диагностическая лапаротомия, выявлен перитонеальный канцероматоз. При гистологическом исследовании на брюшине и на поверхности яичника выявлена G2 эндометриоидная 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 et al. (2009, Китай) [11] гормонотерапия проводилась 25 больным (8 РЭ и 17 АГЭ). Частота полного ответа составила 6 (75%) для РЭ и 17 (100%) для АГЭ. Попытались забеременеть 14 излеченных пациенток, среди них у 13 использовали различные варианты ВРТ. У 4 женщин наступило 7 беременностей и было 3 родов. Установлено 4 рецидива (21,4%) через 6, 11, 16 и 30 мес. после окончания лечения. В двух случаях выполнена гистерэктомия, при гистологическом исследовании определялась начальная инвазия в миометрий. У двух других пациенток предпринята попытка повторного курса самостоятельной гормонотерапии, в одном случае отмечен полный ответ и пациентка без рецидива 12 мес., во втором случае на момент анализа результатов лечение продолжалось.

Eftekhar et al. (Иран) в 2009 году [12] опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 21 пациентку с диагнозом начального РЭ. Гормонотерапию проводили МПА 160-320 мг в сутки, частота полного ответа составила 85,7% (18 больных). Беременности наступили у 5 больных (28%). Рецидивы установлены у трех (16,7%) пациенток, все три больные получали повторный курс гормонотерапии МПА 320 мг в течение 3 мес., в двух случаях установлено излечение, у одной пациентки консервативное лечение без эффекта.

В ретроспективном исследовании Perri et al. [13] представлены результаты СГТ у 27 больных в двух клиниках в Израиле. Использовали высокие дозы гестагенов, в ряде случаев в сочетании с ВМС миреной. Полный ответ зарегистрирован у 24 пациенток (89%), среди них у 15 (62%) в последующем выявлены рецидивы, четверо 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 были установлены рецидивы. Беременности наступили у 14/27 (51,8%) пациенток, у 5 женщин более одного раза, родилось 19 детей. Среди 11 пациенток с рецидивами беременности наступили у трех. Авторы делают вывод о возможности проведения повторных курсов гормонотерапии по поводу рецидивов, но указывают на высокий риск следующих рецидивов и сопутствующий риск рака яичников.

В 2013 году исследователи из Кореи (Park et al. [14]) опубликовали наиболее крупное по числу больных исследование по рецидивам после СГТ, включавшее 45 пациенток. Двенадцати больным выполнено хирургическое лечение, остальным 33 проведен повторный курс СГТ (39% АГЭ и 61% РЭ). В качестве гормонотерапии у 30 больных использовали МПА 80-500 мг в сутки и у 3 больных МА в дозе 80-160 мг. Длительность повторного курса составляла в среднем 6 мес. (от 3 до 9 мес.). У 5 больных излечения достичь не удалось, выполнено хирургическое лечение. Частота полного ответа составила 85% (28 больных). У 5 женщин наступило 6 беременностей, которые завершились родами.

Таким образом, результаты проведенного исследования согласуются с данными других авторов и позволяют заключить, что сохранение фертильности при рецидивах после консервативного лечения АГЭ и

начального рака эндометрия возможно. Онкологический прогноз при рецидивах после органосохраняющего лечения в целом благоприятный. Проведение повторного курса гормонотерапии позволяет добиться излечения у большинства больных с рецидивами и представляет молодым женщинам реальный шанс родить ребенка, однако сохраняется высокий риск развития следующего рецидива. Для достижения беременностей после излечения рецидивов АГЭ и РЭ, как правило, необходимо применение вспомогательных репродуктивных технологий, однако их безопасность пока недостаточно изучена. Проведение дальнейших исследований и анализ отдаленных результатов будут способствовать сокращению рисков гормонотерапии и улучшению как онкологических, так и репродуктивных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канприн 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.
2. Давыдов М.И. Онкология. Клинические рекомендации. М.: Издательская группа РОНЦ. 2015.
3. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., 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. doi: 10.1097/IGC.0000000000000609.
4. Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Хохлова С.В., Чулкова О.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком эндометрия. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России.
5. 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 (2): 477-482. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
6. 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: a systematic review and metanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207 (4): 266.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
7. Bokhman J.V., Chepik 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 (2): 139-155.
8. 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; 23 (2): 288-293. doi: 10.1097/IGC.0b013e31827c18a1.
9. 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 (4): 718-725.
10. 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. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
11. 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): 2122-2124. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.013.
12. Eftekhar Z., Izadi-Mood N., Yarandi F., Shojaei H., Rezaei Z., Mohagheghi S. 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 (2): 249-252. doi: 10.1111/IGC.0b013e31819c5372.
13. 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(1):72-78. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820003de.
14. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J., Kim D.Y., Kim T.J., Kim J.W., et al. Progestin treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol*. 2013; 129 (1): 7-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.037.

Аннотация

Целью исследования впервые в РФ являлось определение эффективности повторного консервативного лечения рецидивов атипической 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). Среди 20 женщин, сохранивших репродуктивные намерения (50% от излеченных), пробовали забеременеть с применением ВРТ 9 пациенток. Всего у 11 женщин наступило 13 беременностей (две беременности после ЭКО). Частота наступления беременности в целом составила 55% среди пытавшихся. Срочными родами завершились 8 беременностей, в одном случае родилась двойня (беременность после ЭКО). У двух пациенток были замершие беременности на раннем сроке, в одном случае произошла антенатальная гибель плода на сроке гестации 27 недель. При дальнейшем наблюдении второй рецидив АГЭ или РЭ был установлен у 10 женщин (25%). 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, однако сохраняется высокий риск развития следующего рецидива.

Ключевые слова: атипичская гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, рецидивы, фертильность.

Сведения об авторах:

Новикова Ольга Валерьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ; 2-й Боткинский проезд, д. 3, Москва, 125284, Россия; e-mail: onov@bk.ru;

Новикова Елена Григорьевна, д.м.н., профессор, руководитель гинекологического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ; 2-й Боткинский проезд, д. 3, Москва, 125284, Россия; e-mail: egnov@bk.ru;

Краснопольская Ксения Владиславовна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушер-

ства и гинекологии»; ул. Покровка, д. 22а, Москва, 101000, Россия; e-mail: deti222@mail.ru;

Носов Владимир Борисович, к.м.н., руководитель Центра женского здоровья Европейского медицинского центра; ул. Щепкина, д. 35, Москва, 129090, Россия; e-mail: vbnosov@emcmos.ru;

Лозовая Юлия Александровна, научный сотрудник отделения новых медицинских технологий, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; ул. Маршала Жукова, д. 10, Обнинск, 249031, Россия; e-mail: yul.lozovaya@yandex.ru;

Авасова Чолпон Авасовна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ; 2-й Боткинский проезд, д. 3, Москва, 125284, Россия; e-mail: ch.ava@bk.ru;

Балахонцева Ольга Сергеевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, ООО «Центр лечения бесплодия ЭКО», Холодильный переулок, д. 2, строение 2, Москва, 115191, Россия; e-mail: zdan-oms@list.ru;

Чархифалакян Аревик Вачаговна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального медико-биологического агентства Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный Научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна». Институт последипломного профессионального образования; ш. Энтузиастов, д. 12, Балашиха, 143900, Россия; e-mail: acharkhifalakyana@emcmos.ru;

Для контактов:

Новикова Ольга Валерьевна, e-mail onov@bk.ru.

Как цитировать:

Новикова О.В., Новикова Е.Г., Краснопольская К.В., Носов В.Б., Лозовая Ю.А., Авасова Ч.А., Балахонцева О.С., Чархифалакян А.В. Возможно ли сохранение фертильности при рецидивах после консервативного лечения атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия? Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017; (4):45-52.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 20.07.2017

Is fertility preservation still feasible in recurrences after prior conservative treatment of early endometrial cancer and atypical hyperplasia

O.V. Novikova^{1,3}, E.G. Novikova¹, K.V. Krasnopolskaya², V.B. Nosov³, Y.A. Lozovaya⁴, Ch.A. Avasova¹, O.S. Balakhontseva⁵, A.V. Charkhifalakan⁶

¹Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen, Moscow; ²Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow;

³European Medical Center, Moscow; ⁴Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba, Obninsk; ⁵Center for the treatment of infertility IVF, Moscow;

⁶Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, Russia

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). Out of 20 patients cured and still interested in pregnancies 9 attempted IVF. Thirteen pregnancies were documented two of which resulted from IVF. The pregnancy rate was estimated to be 55% of those who attempted. Obstetric outcomes were as follows: 8 term labors (one of them was a twin delivery post IVF pregnancy), 2 missed abortions, one still birth at 27 weeks. Further observation revealed second recurrences in 25% of women with AH and EC (N=10). Conclusion: while second hormonal treatment for AH and EC recurrences results in cure in most women allowing them to conceive the risk of second recurrence is rather high

Key words: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, recurrence, fertility

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015. Moscow: MNIOI them. P.A. Herzen is a branch of FGBU "NMIRTS" of the Ministry of Health of Russia. 2017. (Russian)
2. Davydov M.I. Oncology. Clinical recommendations. M.: Publishing group RONTs. 2015. (Russian)
3. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., 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. doi: 10.1097/IGC.0000000000000609.
3. Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., Novikova O.V., Khokhlova S.V., Chulkova O.V. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of endometrial cancer patients. All-Russian Union of Public Associations Association of Russian Oncologists. (Russian)
4. 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 (2): 477-482. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
5. 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 meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207 (4): 266.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
6. Bokhman J.V., Chepik 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 (2): 139-155.
7. 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; 23(2):288-293. doi: 10.1097/IGC.0b013e31827c18a1.

8. 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(4):718-725.
9. 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. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
10. 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): 2122-2124. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.013.
11. Eftekhari Z., Izadi-Mood N., Yarandi F., Shojaei H., Rezaei Z., Mohagheghi S. 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 (2): 249-252. doi: 10.1111/IGC.0b013e31819c5372.
12. 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 (1): 72-78. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820003de.
13. 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 (1): 7-11. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.12.037.

Authors:

Novikova Olga V., DSc, senior researcher, Moscow Herzen Oncology Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health of Russian Federation; 3 2th Botkinsky pr, Moscow, 125284, Russia; e-mail: onov@bk.ru;

Novikova Elena G., DSc, Professor, Head of Gynecology Department, Moscow Herzen Oncology Institute, branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health of Russian Federation; 3 2th Botkinsky pr, Moscow, 125284, Russia; e-mail: onov@bk.ru;

Krasnopolskaya Ksenia V., c.-m. of Russian Academy of Sciences, DSc, Professor, Head of Reproductive Medicine Department, Moscow Region Research Institute of Obstetrics and Gynaecology; 22a Pokrovka str., Moscow, 101000, Russia; e-mail: deti222@mail.ru;

Nosov Vladimir B., PhD, Head of Women's health Center, European Medical Center; 35 Shepkina str, Moscow, 129090, Russia; e-mail: vbnosov@emcmos.ru;

Lozovaya Yuliya A., Researcher in the Department of New Medical Technologies, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba, branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Marshala Zhukova street, Obninsk, 249031, Russia; e-mail: yul.lozovaya@yandex.ru;

Avasova Cholpon A., graduate student, Moscow Herzen Oncology Institute; 3 2th Botkinsky pr, Moscow, 125284, Russia; e-mail: ch.ava@bk.ru;

Balakhontseva Olga S., PhD, ob-gyn, Center for the treatment of infertility IVF; 2-2Kholodylny Per, Moscow, 115191, Russia; e-mail: zdan-oms@list.ru;



Charkhifalakyán Arevik V., graduate student, Federal Medical Biological Agency Federal State Budgetary Institution State Research Center of the "Russian Federation Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyana". Institute of Postgraduate Professional Education; 12 Enthusiastov Av., Balashikha, 143900, Russia; e-mail: acharkhifalakyán@emcmos.ru.

Corresponding author:

Novikova Olga V., e-mail: onov@bk.ru.

Suggested citation for this article:

Novikova O.V., Novikova E.G., Krasnopol'skaya K.V., Nosov V.B., Lozovaya Y.A., Avasova Ch.A., Balakhontseva O.S., Charkhifalakyán A.V. Is fertility preservation still feasible in recurrences after prior conservative treatment of early endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2017; (4):45-52.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.