

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-134-143>



Фоновые и предраковые заболевания эндометрия на фоне беременности

А.Л. Чернышова^{1,2}, О.С. Диль^{1,2}, А.А. Черняков^{1,2}, Ю.М. Трущук², В.А. Антипов¹,
Я.И. Архипова³, А.Е. Чернышова⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

³ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru;
Александр Алексеевич Черняков a.cherniackow@yandex.ru

В статье представлен анализ современного состояния проблемы фоновых и предраковых заболеваний эндометрия. Отражены вопросы этиологии и патогенеза данных состояний, а также особенности и сложности их диагностики, лечения и течения у больных на фоне беременности. Представлен опыт НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН в лечении данных патологий, а также клинические случаи, которые наглядно демонстрируют возможность успешного лечения как эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии, так и начального рака тела матки. Следует отметить достаточно хорошие результаты лечения, а также целесообразность тщательного динамического наблюдения за данной категорией больных и возможность коллегиального принятия решений при определении тактики лечения на всех этапах проводимой терапии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, беременность, диагностика, лечение, прогноз

Для цитирования: Чернышова А.Л., Диль О.С., Черняков А.А. и др. Фоновые и предраковые заболевания эндометрия на фоне беременности. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):134–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-134-143>

Background and precancerous diseases of the endometrium during pregnancy

A.L. Chernyshova^{1,2}, O.S. Dil^{1,2}, A.A. Chernyakov^{1,2}, Yu.M. Truschuk², V.A. Antipov¹, Ya.I. Arkhipova³, A.E. Chernyshova⁴

¹E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

²Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

⁴Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru;
Aleksandr Alekseevich Chernyakov a.cherniackow@yandex.ru

The article presents an analysis of the current state of the problem of background and precancerous diseases of the endometrium. The issues of etiology and pathogenesis of these conditions are reflected, as well as the features and difficulties of diagnosis, treatment and course in patients with pregnancy are presented. The experience of the Tomsk Oncology Research Institute in the treatment of this pathology is presented, as well as clinical cases that clearly demonstrate the possibility of successful treatment of both endometrioid intraepithelial neoplasia and initial uterine body cancer. It should be noted that the results of treatment of this category of patients are quite good, as well as the expediency of careful dynamic monitoring of this category of patients and the possibility of collegial decision-making in determining treatment tactics at all stages of therapy.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, pregnancy, diagnosis, treatment, prognosis

For citation: Chernyshova A.L., Dil O.S., Chernyakov A.A. et al. Background and precancerous diseases of the endometrium during pregnancy. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(2): 134–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-134-143>

По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время ожидается рост заболеваемости гиперпластическими процессами и раком тела матки (РТМ), прежде всего из-за распространенности среди женского населения ожирения и откладывания деторождения до позднего репродуктивного возраста. Метаболический синдром и отсутствие родов в анамнезе являются основными факторами риска развития РТМ.

В большинстве случаев гиперпластические изменения в эндометрии диагностируют у женщин в возрасте 39–70 лет. Примерно 80 % случаев приходится на перименопаузальный возраст, около 15 % – на пременопаузальный, и около 5 % заболевших составляют женщины моложе 40 лет [1]. Предшественником эндометриальной аденокарциномы эндометрия, как правило, является атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ), которой, в свою очередь, предшествует гиперплазия эндометрия (ГЭ) без атипии [2]. Если рассматривать гистологическую картину, то ГЭ в сравнении со здоровым эндометрием представляет собой аномальную пролиферацию эндометриальных желез с преобладанием железистого компонента над стромальным без признаков инвазии стромы эндометрия [2, 3]. Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования ткани, полученной путем биопсии эндометрия. В настоящее время используется система классификации Всемирной организации здравоохранения 2014 г., которая различает ГЭ без атипии (доброкачественную ГЭ) и ГЭ с атипией (эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (ЭИН)) [3].

Гиперплазия эндометрия без атипии является доброкачественным поражением, вызванным чрезмерным воздействием эстрогенов в условиях относительной недостаточности прогестерона. При восстановлении достаточного уровня прогестерона в результате терапии прогестагенами гиперпластические изменения, как правило, регрессируют до нормального здорового эндометрия [4]. Доброкачественная ГЭ увеличивает риск развития рака эндометрия (РЭ) в 4 раза, однако ввиду ее довольно низкой скорости прогрессирования в большинстве случаев возможно полное излечение с помощью гормональной терапии [4, 5].

Многочисленные исследования доказывают эффективность прогестагенов для лечения как доброкачественной ГЭ, так и АГЭ [5]. Поступление прогестина активирует рецепторы прогестерона, что приводит к децидуализации стромы эндометрия и в дальнейшем к истончению эндометрия [6]. Для женщин, которые

хотят сохранить фертильность, назначение прогестина является терапией выбора.

Для лечения ГЭ можно использовать как местные внутриматочные препараты (левоноргестрел-высвобождающую внутриматочную систему (ЛНГ-ВМС)), так и непрерывные пероральные прогестагены для женщин, отказавшихся от ЛНГ-ВМС или имеющих противопоказания к установке спирали.

Согласно современным рекомендациям британской Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), не рекомендуется назначение циклических прогестагенов [7]. Для полноценного регресса ГЭ лечение должно длиться не менее 6 мес. После окончания лечения рекомендуется динамическое наблюдение за состоянием эндометрия при помощи биопсии эндометрия с интервалом в 6 мес, при этом необходимо получить 2 последовательных 6-месячных отрицательных гистологических заключения. Пациенткам с индексом массы тела (ИМТ) >35, лечившимся пероральными прогестинами, рекомендуется ежегодное наблюдение ввиду более высокого риска рецидива. При появлении клинического симптома в виде аномального маточного кровотечения следует проводить тщательное динамическое наблюдение и ультразвуковой контроль состояния эндометрия каждые 2 мес [8]. Необходимо отметить, что хирургическое лечение не является методом выбора 1-й линии терапии у пациенток с доброкачественной ГЭ, так как консервативное лечение имеет достаточно высокий уровень полного ответа у этой категории больных.

При ГЭ с атипией (ЭИН) преобладание железистого компонента над стромальным увеличивается еще больше, чем при доброкачественной атипии [9]. Наблюдаются дезорганизация желез с выпячиванием просвета, клеточными митозами, цитологическая атипия, проявляющаяся более выраженным увеличением ядер с выраженными базофильными ядрышками. ЭИН имеет более высокий риск прогрессирования в инвазивный рак – до 27,5 % при отсутствии своевременного полноценного лечения [10]. Кроме того, по данным литературы, при АГЭ отмечается высокая вероятность сосуществоющей злокачественности, составляющая 43 % случаев [9, 10]. Окончательным и радикальным методом лечения ЭИН для пациенток, не имеющих репродуктивных намерений и медицинских противопоказаний к операции, остается тотальная экстрафасциальная гистерэктомия и двусторонняя аднексэктомия. Предпочтение

отдается лапароскопическому доступу, а рутинная лимфаденопатия явных преимуществ не дает [11].

Различение АГЭ и эндометриоидной карциномы эндометрия низкой степени злокачественности чрезвычайно затруднено, так как эндометриоидные карциномы обычно возникают на фоне гиперплазии, потому эти новообразования часто сосуществуют. Злокачественное прогрессирование подтверждается микроскопически, когда отдельные железы теряют целостность, что приводит к их слиянию и решетчатому росту [11, 12]. Минимальная степень такого роста, необходимая для подтверждения диагноза злокачественного новообразования, не была установлена при произвольном пороге, составляющем 2 мм.

Начальный РТМ чаще всего диагностируется на ранней стадии, поскольку возникающие симптомы (наиболее часто — аномальное маточное кровотечение) заставляют женщин обращаться за медицинской помощью. Стандартное лечение начального РТМ включает тотальную гистерэктомию (абдоминальную, лапароскопическую или роботизированную), двустороннюю сальпингоовариэктомию и оценку лимфатических узлов, которая в настоящее время рассматривается в аспекте детекции сигнальных лимфатических узлов [13, 14].

Хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками является высокоэффективным при АГЭ и эндометриоидной аденокарциноме IA стадии по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO) и высокой степени дифференцировки (G_1), с общей выживаемостью >95 % у пациенток без репродуктивных намерений.

Для больных, намеренных сохранить репродуктивную функцию, разработаны клинические рекомендации и внедрено высокоэффективное лечение с сохранением фертильности при предраковой патологии эндометрия (ЭИН) и ранней стадии эндометриоидной аденокарциномы эндометрия без инвазии в миометрий, заключающееся в сохранении матки и придатков.

В настоящее время консервативный подход к лечению данной категории больных стал общепринятым. Однако необходимо отметить, что разработанные современные рекомендации в основном базируются на ретроспективных исследованиях с различными протоколами терапии и несхожими онкологическими и репродуктивными результатами. В связи с этим мы проанализировали имеющиеся источники литературы и постарались обобщить подходы к лечению пациенток, сохранивших репродуктивные намерения в репродуктивном возрасте.

Консервативное лечение у женщин, страдающих РТМ и ЭИН, имеет высокий риск персистенции и рецидива [15]. При этом назначение прогестинов, согласно результатам исследований различных стратегий

и протоколов, представляет собой основной вариант лечения [16]. Механизм действия прогестина по подавлению роста злокачественно измененного эндометрия заключается в подавлении рецепторов эстрогена, активации ферментов метаболизма эстрогена и регуляции клеточного цикла циклинзависимой киназой (CDK). Необходимо отметить, что прогестин повышает экспрессию p27 (ингибитора комплекса циклин E-CDK2), что, в свою очередь, способствует подавлению клеточного цикла [15, 16].

Для доставки прогестагенов существует 2 основных способа: ЛНГ-ВМС и системная гормональная терапия, основанная на пероральных прогестинах (мегестрол и медроксипрогестерон). Внутриматочные системы предпочтительнее, так как обеспечивают более высокую локальную концентрацию прогестинов, чем пероральный путь, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с системным введением прогестагенов, таких как увеличение массы тела и нерегулярные вагинальные кровотечения [17]. Это обстоятельство существенно повышает комплаентность пациенток, а также способствует более высокой скорости разрешения заболевания [18]. Повышение эффективности лечения может быть связано с более высокой локальной концентрацией прогестагенов в эндометрии, достигнутой с помощью ЛНГ-ВМС.

Тем не менее имеющиеся данные об использовании ЛНГ-ВМС в качестве средства для сохранения фертильности при АГЭ и начальном РТМ неоднозначны: частота полного ответа варьирует от 37,1 до 100 %, а среднее время достижения полного ответа составляет 9,8 мес [18, 19]. С.С. Gunderson и соавт. (2019) опубликовали результаты исследования с включением 391 пациентки, получившей лечение пероральными прогестинами или ЛНГ-ВМС. Из них у 111 пациенток была верифицирована АГЭ, у 280 — начальный РТМ. Средний возраст больных в исследовании составил 31,7 года. В ходе исследования полный ответ был получен более чем у половины пациенток, при этом статистически значимой разницы между эффективностью применения пероральных препаратов и ЛНГ-ВМС получено не было. Важно отметить, что при стратификации по типу заболевания частота полного ответа на гормонотерапию была выше у женщин с АГЭ по сравнению с больными, страдающими РТМ. Рецидивы заболевания чаще встречались в когорте пациенток с карциномой, чем в группе пациенток с гиперплазией. Кроме того, по имеющимся данным о репродуктивных результатах, 36,2 % женщин забеременели хотя бы 1 раз, и связи между частотой беременности и вариантом заболевания определено не было, так же как не было установлено связи между частотой беременности и способом зачатия (вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) или естественное зачатие). Во всех случаях беременности были рождены здоровые дети [17–19].

Существует ряд исследований, посвященных терапии комбинацией прогестагенов и других препаратов, таких как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), ингибиторы ароматазы [20]. А. I. Pashov и соавт. (2012) представили результаты органосохраняющего лечения 24 пациенток репродуктивного возраста с АГЭ или ранними стадиями РТМ. Терапия АГЭ заключалась в 6 инъекциях аГнРГ с интервалом в 4 нед, ЛНГ-ВМС вводили после 3-й инъекции лейпрорелина ацетата на период не менее 6 мес. Терапия раннего РТМ G₁ включала 9 инъекций аГнРГ с аналогичным интервалом введения спирали, которую, в свою очередь, устанавливали на период как минимум 12 мес. Из 24 женщин реализовали репродуктивную функцию лишь 3, о причинах отсутствия беременности у остальных пациенток данных нет [20].

Применение комбинации аГнРГ и ЛНГ-ВМС также представлено О. V. Novikova и соавт. (2021) в ретроспективном исследовании, которое описывает онкологические и репродуктивные результаты 418 пациенток с АГЭ ($n = 228$) и РЭ ($n = 190$) в возрасте 19–46 лет. Общая частота полного ответа у больных с АГЭ и РЭ составила 96 и 88 % соответственно. Были сделаны выводы о том, что при АГЭ по частоте полного ответа схема терапии с использованием пероральных прогестинов уступала схемам с ЛНГ-ВМС: полный ответ составил 87 % против 95–100 % соответственно. При РЭ наилучший результат – полный ответ 96 % – был получен при лечении по следующей схеме: ЛНГ-ВМС + аГнРГ + 3 отдельных диагностических выскабливания. Попытки зачатия предпринимали 68 % пациенток, из них 38 % – с использованием ВРТ, всего родили 97 (42 %) пациенток. Частота рецидива в группах больных с АГЭ и РЭ составила 26 и 36 % соответственно [21].

Важно отметить, что частота рецидива у пациенток, не родивших после лечения, была выше, чем у родивших. У тех пациенток, которые решили отложить беременность и в качестве поддерживающей терапии применяли ЛНГ-ВМС, отмечались более высокие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками, не получавшими поддерживающую терапию. При сравнении безрецидивной выживаемости в группе пациенток, воспользовавшихся ВРТ, и группе пациенток, у которых беременность была естественной, статистически значимой разницы в показателях получено не было. После родов на радикальную гистерэктомию согласились лишь 11 пациенток, несмотря на настоятельные рекомендации данной операции и объясненные риски. Пациенткам, отказавшимся от адьювантной гистерэктомии после родов и не планировавшим повторную беременность, в качестве поддерживающей терапии была рекомендована установка ЛНГ-ВМС. У пациенток, согласившихся на установку ЛНГ-ВМС, в период наблюдения подтвержденных рецидивов не было отмечено.

Таким образом, аГнРГ в сочетании с ЛНГ-ВМС продемонстрировали удовлетворительные результаты лечения АГЭ и раннего РЭ, а рекомендованная после лечения в качестве поддерживающей терапии установка ЛНГ-ВМС – лучшие показатели безрецидивной выживаемости [22].

На основании множественных исследований рекомендации RUSSCO признали сочетание ЛНГ-ВМС с аГнРГ предпочтительным вариантом лечения неинвазивного РЭ IA стадии и высокой степени дифференцировки (G₁), а установку ЛНГ-ВМС – предпочтительным вариантом профилактики рецидивов для женщин, решивших отложить планирование беременности.

Недавний метаанализ J. Chae-Kim и соавт. (2021), посвященный сравнению 2 методов лечения, а именно комбинации прогестин + метформин и терапии прогестагеном в монорежиме, выявил более низкую частоту рецидивов у пациенток, получавших как прогестины, так и метформин, нежели у пациенток, получавших только прогестины. Однако показатели частоты ремиссии, клинической беременности и живорождения не различались. Исследование включало 621 пациентку с диагнозом АГЭ или раннего РЭ, желающую сохранить фертильность. Среди них комбинированную терапию получала 241 (38,8 %) пациентка, а монотерапию – 380 (61,2 %). Группы были сформированы таким образом, что различий по возрасту и ИМТ не наблюдалось: в группе комбинированной терапии средние показатели составили 33,8 года и 31,9 кг/м², в группе монотерапии прогестином – 34,6 года и 27,5 кг/м². Более низкая частота рецидивов была зафиксирована в группе комбинированного лечения, однако показатели частоты ремиссии достоверно не различались. Статистически значимых различий по репродуктивным данным получено не было: частота наступления беременности и уровень рождаемости в группах существенно не различались [22]. Отмечено, что комбинированная терапия прогестином и метформином была ассоциирована с меньшей частотой живорождения, однако различия были статистически слабо значимы, что указывает на необходимость дальнейших исследований. Основываясь на имеющихся данных, сложно сказать, повлияло ли добавление метформина на склонность к бесплодию или развитию иной патологии, которая могла способствовать бесплодию. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимального времени отмены комбинированной терапии до наступления беременности.

Метаанализ Н. Н. Cho и соавт. (2018) также подтвердил лучшие результаты при добавлении метформина к консервативной терапии при РТМ: оно продлевало общую выживаемость и снижало риск рецидива рака [23]. Отбор исследований был скорректирован с учетом различных клинико-патологических

факторов, кроме того, роль метформина специально оценивалась у больных сахарным диабетом. Как известно, больные сахарным диабетом подвержены более высокому риску развития РТМ, но значимого защитного действия метформина в отношении РТМ по сравнению с другой противодиабетической терапией получено не было. Однако нельзя исключить, что защитные эффекты метформина могут иметь зависимость от продолжительности приема и дозы. Из-за ретроспективного характера исследований могли быть допущены методологические ошибки, что влияет на уровень доказательности. Кроме того, нельзя было определить, принимали ли пациентки какие-либо противодиабетические препараты до назначения метформина [23].

Иные выводы при сравнении комбинированного лечения и монотерапии были получены в метаанализе А. Prodromidou и соавт. (2021), по результатам которого не было обнаружено различий в частоте полного и частичного ответа при добавлении метформина к терапии прогестинами у больных РТМ, желающих сохранить репродуктивную функцию [24].

Противоречивые результаты могут зависеть от типа прогестагена и пути его введения. В ретроспективном исследовании, проведенном К. Matsuo и соавт. (2020), пациентки с АГЭ были разделены на группы, получающие пероральные и внутриматочные прогестины с метформином или без него. В группе пациенток, которым была установлена ЛНГ-ВМС, средний возраст и ИМТ больных составили 35 лет и 39,9 кг/м², а в группе приема перорального прогестина — 36 лет и 37,7 кг/м². Согласно результатам, самая высокая частота полного ответа наблюдалась в группе женщин, получавших ЛНГ-ВМС и метформин [25]. Основываясь на этих результатах, можно предположить, что один путь введения метформина и пероральных прогестинов влияет на метаболизм метформина. Также возможно опосредованное конкурентное действие прогестинов против метформина посредством увеличения массы тела и увеличения содержания воспалительных цитокинов. Подводя итоги, можно прийти к выводу, что в популяции женщин с ожирением одновременный прием метформина может положительно влиять на результаты лечения при способе доставки прогестинов с помощью внутриматочной спирали.

Что касается противоопухолевого действия метформина, то в основном он малоизучен. Хорошо известно, что метформин воздействует на факторы риска развития АГЭ и РТМ, такие как сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность [26]. Метформин сокращает экспрессию рецепторов эстрогена и повышает экспрессию рецепторов прогестерона, оказывая тем самым влияние на процессы роста и дифференцировки эндометрия [27]. Следовательно, метформин усиливает угнетающее действие прогестерона на раз-

растание клеток эндометрия, подавляя у раковых клеток при терапии прогестинами элементы резистентности к прогестерону, обусловленной снижением экспрессии рецепторов прогестерона. Другими эффектами метформина являются ингибирование субпопуляции раковых стволовых клеток в случаях интраэпителиальной неоплазии [26, 27] и предотвращение превращения эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки. Метформин оказывает свое влияние на опухолевые клетки прежде всего через аденозин-5'-монофосфат-активируемую протеинкиназу и фосфоинозитид-3-киназу/протеинкиназу В/мишень рапамицина млекопитающих сигнальных путей рапамицина [28].

Примечателен и тот факт, что молекулярные мишени метформина аналогичны мишеням современных лекарств, таких как сорафениб и эверолимус, применяющихся для лечения прогрессирующих заболеваний [28]. Эти предварительные данные предполагают возможность сохранения фертильности у пациенток с РТМ G₂, открывая путь для применения этого метода лечения у большего числа фертильных женщин. Однако эти результаты должны быть подтверждены в большей популяции пациенток, чтобы считаться надежными.

Другими маркерами, потенциально определяющими переход на альтернативную терапию из-за их более высокой распространенности у нереспондеров, были высокая экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 и низкая экспрессия супрессора опухоли DKK3 в начале исследования [29]. На основании имеющихся данных Европейское общество гинекологической онкологии (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) в своих недавно опубликованных рекомендациях признало удовлетворительную частоту наступления беременности и низкую частоту рецидивов, связанных с ЛНГ-ВМС в сочетании с аГнРГ или прогестином, что позволяет использовать ЛНГ-ВМС в качестве лечения РТМ и АГЭ [29, 30].

Однако поскольку число случаев было низким и сообщалось о различных попытках из большого числа учреждений, эффективность или стандартный протокол, включая периоды лечения прогестиновой терапией, еще предстоит установить. Кроме того, об исходах беременности не сообщалось должным образом, поскольку большинство предыдущих исследований были сосредоточены на онкологических исходах терапии прогестинами, а периоды наблюдения были относительно короткими.

Таким образом, прогестиновая терапия является наиболее широко используемым подходом к лечению АГЭ и начального неинвазивного РТМ у пациенток, желающих сохранить фертильность. Однако, несмотря на то что вывод об эффективности и безопасности консервативной терапии сделан с учетом имеющихся удовлетворительных показателей частоты полного

ответа, наступления беременности и рождения живых детей, большинство доказательств основаны на ретроспективных исследованиях, которые могут иметь искажения и ошибочные отборы. Тем не менее в настоящее время гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией по-прежнему настоятельно рекомендуется в руководствах RUSSCO и ESGO в качестве терапии 1-й линии. Методы органосохраняющего лечения различны между исследованиями, так, наилучшие онкологические результаты были отмечены у больных, получающих внутриматочные прогестины, однако схемы назначения, сроки наблюдения, частота проведения диагностических биопсий, характеристики пациенток были различны, что может вносить разногласия в полученные результаты. Основываясь на показателях частичного и полного ответа, продолжительности безрецидивного периода, можно заключить, что прогестины более эффективны в терапии АГЭ, нежели РТМ, но не стоит забывать, что гистологическая дифференцировка АГЭ и начального РТМ довольно сложна, здесь имеет значение опыт гистолога и то, насколько скрупулезно были осмотрены морфологические образцы, так как фокусы РТМ могут не попасть в исследуемую область. Помимо того, существуют данные исследований, в которых анализировались комбинации прогестинотерапии с другими препаратами, такими как метформин, аГнРГ, ингибиторы ароматазы, что, в свою очередь, дает почву для создания, возможно, нового подхода к терапии с сохранением фертильности, поэтому должны быть реализованы соответствующие планы проспективных исследований с соответствующими размерами выборки. Также были сделаны предпосылки для расширения показаний к органосохраняющему лечению, а именно возможного добавления в критерии отбора пациенток с эндометриоидной аденокарциномой G₂ степени дифференцировки, однако выборка была столь небольшой, что трудно сказать о достоверности исходов лечения, поэтому необходимы дополнительные долгосрочные исследования.

Следует помнить, что любое органосохраняющее лечение потенциально может иметь худшие онкологические результаты из-за персистенции или рецидива заболевания. Следовательно, соблюдение тщательного наблюдения является обязательным. Интересны утверждения о существовании маркеров резистентности к терапии и, соответственно, ожидаемого худшего прогноза, что говорит о том, что необходим более обстоятельный отбор кандидаток для консервативной терапии.

Вероятность рецидива никогда не будет исключена, и скорость его выявления имеет первостепенное значение для дальнейшего прогноза. В связи с этим доказано, что назначение поддерживающей гормональной терапии или реализация репродуктивных

намерений в кратчайшие сроки после полного ответа на терапию снижают частоту рецидивов. Для пациентки рецидив снижает ее шанс на зачатие на 80 % [29, 30]. В недавнем исследовании были определены факторы, положительно влияющие на успешную беременность после терапии, сохраняющей фертильность, и сделаны выводы, что беременность может обезопасить эндометрий от рецидива, а применение ВРТ не оказывает пагубного влияния на онкологические результаты. Для подтверждения этих выводов необходимо исследование на большой когорте пациенток.

Наконец, после благополучного деторождения, или по истечении возраста, когда планирование беременности уже неактуально, или в случае рецидива рекомендуется гистерэктомия. Важно, что повторное консервативное лечение возможно только в тщательно отобранных случаях под строгим наблюдением. В ряде исследований продемонстрированы удовлетворительные онкологические исходы и репродуктивные показатели после лечения рецидивов с сохранением фертильности [31–33]. Несмотря на это, требуется осторожность, поскольку данные основаны на небольшой когорте пациенток, подвергшихся такому лечению, и даже эти случаи показали не столь радужную оценку частоты рецидивов и 5-летней безрецидивной выживаемости. В будущем необходимы более однородные, многоцентровые исследования, чтобы сформировать подходящие критерии отбора, возможного персонализированного подхода к лечению и последующему наблюдению за пациентками с диагнозом АГЭ или РТМ, желающими сохранить фертильность [34, 35].

В Научно-исследовательском институте (НИИ) онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук накоплен достаточно большой опыт консервативного лечения АГЭ и начального РЭ у пациенток репродуктивного возраста. Данные по числу пролеченных больных, особенностям наблюдения, онкологическим и репродуктивным результатам представлены в таблице.

Согласно нашим наблюдениям, результаты лечения практически не отличаются от данных литературы. Из 18 пациенток с АГЭ и 36 пациенток с РТМ G₁ беременности наступили у 12 и 20 пациенток соответственно. Прерывание беременности по различным причинам было зафиксировано у 5 пациенток. Медиана срока наблюдения в настоящее время составила 49,2 и 42,5 мес при АГЭ и РТМ соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что на хирургическое лечение после успешного родоразрешения согласились лишь 4 пациентки, остальные настаивали на дальнейшем динамическом наблюдении.

Приводим клинические примеры консервативной терапии больных АГЭ и РТМ G₁.

Особенности проведения и эффективность лечения больных атипической гиперплазией эндометрия и начальным раком тела матки
Features and effectiveness of treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer

Показатель Parameter	Атипическая гиперплазия эндометрия Atypical endometrial hyperplasia	Начальный рак эндометрия G ₁ Early endometrial cancer G ₁
Число пациенток, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	18	27
Средний возраст, лет Mean age, years	35,0 ± 5,7	36,6 ± 5,1
Медиана срока наблюдения, мес Median follow-up period, months	49,2 ± 6,2	42,5 ± 7,3
Рецидив заболевания, <i>n</i> Relapse of the disease, <i>n</i>	5	11
Повторное лечение заболевания, <i>n</i> Re-treatment of the disease, <i>n</i>	5	10
Беременности, <i>n</i> : Pregnancies, <i>n</i> :	12	20
спонтанные spontaneous	9	16
с применением вспомогательных репродуктивных технологий using assisted reproductive technologies	3	4
повторные repeated	0	2
Проведение токолитической терапии во время беременности, <i>n</i> Tocolytic therapy during pregnancy, <i>n</i>	4	6
Масса тела новорожденных, г Body weight of newborns, g	2900 ± 270	3100 ± 309
Оценка по шкале Апгар Apgar score	8	8
Срок родоразрешения, нед Delivery time, weeks	37,5 ± 7,2	38,1 ± 4,1
Прерывание беременности, <i>n</i> Abortion, <i>n</i>	2	3
Динамическое наблюдение после родоразрешения, <i>n</i> : Dynamic observation after delivery, <i>n</i> :		
хирургическое лечение surgical treatment	0	4
отказ от хирургического лечения refusal of surgical treatment	12	16

Клинический случай 1

Пациентка А., 36 лет, с диагнозом АГЭ обратилась к врачу-онкогинекологу НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук по направлению акушера-гинеколога. После пересмотра морфологических препаратов гистологическое заключение звучало следующим образом: диффузная железисто-кистозная гиперплазия эндометрия с фокусами ЭИН (АГЭ). По данным анамнеза, у пациентки в течение 9 мес отмечались периодические межменструальные мажущие кровянистые выделения из половых путей. Гинекологический паритет: беремен-

ностей – 2, роды – 1, аборт – 1. Гормональную терапию не принимала, гинекологические заболевания: хронический аднексит. В связи с тем что пациентка сохраняла репродуктивные намерения, принято решение о выборе консервативной тактики лечения: пациентке установлена ЛНГ-ВМС «Мирена», назначен препарат Люкрин Депо, период лечения составил 6 мес. Динамическое наблюдение проводилось с интервалом 2 мес. Через 1 мес после окончания лечения пациентке проведена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием с целью контроля и оценки эффективности лечения. Гистологическое заключение: эндометрий средней секретор-

ной фазы цикла, без патологических изменений. Пациентке даны рекомендации по наблюдению с периодичностью 1 раз в 3 мес. Через 8 мес после окончания лечения при контрольном обследовании отмечена беременность малого срока. Дальнейшее наблюдение проводилось совместно с врачом акушером-гинекологом женской консультации по месту жительства. Беременность протекала без осложнений, на сроке 39 нед родилась доношенная девочка (масса тела при рождении – 3200 г, оценка по шкале Апгар – 7–9 баллов). В настоящее время период наблюдения составляет 4 года, ребенок растет и развивается согласно возрасту. Пациентка находится на динамическом наблюдении, данные, указывающие на патологию эндометрия, отсутствуют.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 33 лет, обратилась в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук с диагнозом «полипоз эндометрия с фокусом высококодифференцированной аденокарциномы в одном из полипов». Пересмотр морфологических препаратов в отделении патоморфологии НИИ онкологии подтвердил данное заключение. С учетом настойчивого желания пациентки сохранить репродуктивную функцию принято решение о целесообразности назначения консервативной терапии, в связи с чем пациентке установлена ЛНГ-ВМС «Мирена», назначен препарат Люкрин Депо, период лечения составил 9 мес. После окончания лечения проведена контрольная гистероскопия. Морфологическое заключение: эндометрий фазы пролиферации с единичным фокусом ЭИН. С пациенткой была проведена беседа о возможных последствиях и рисках продолжения консервативной терапии, однако она продолжала настаивать на органосохраняющем лечении. Назначена терапия, аналогичная прежней, на срок 6 мес. После повторного лечения вновь проведена

контрольная гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием, получено гистологическое заключение: эндометрий секреторной фазы без патологических изменений. Пациентка находилась на динамическом наблюдении, через 11 мес после окончания лечения зафиксирована беременность малого срока. К сожалению, на сроке 9 нед при ультразвуковом исследовании было выявлено, что беременность не развивается, в связи с чем далее проведено выскабливание полости матки. С целью поиска причины замершей беременности пациентка прошла обследование на наличие TORCH-инфекций, выполнен иммуноферментный анализ. Получен положительный анализ на цитомегаловирусную инфекцию, проведена соответствующая противовирусная терапия. Через 9 мес после выскабливания по поводу замершей беременности у пациентки вновь диагностирована беременность. На этот раз беременность протекала без осложнений, и в срок 38 нед пациентка самостоятельно родила здоровую девочку с массой тела 3100 г и оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар. При обследовании новорожденного ребенка каких-либо отклонений и особенностей не обнаружено. Через 2 года пациентка вновь забеременела и родила здорового мальчика. В настоящее время период наблюдения составил 62 мес после окончания лечения. При контрольном обследовании в НИИ онкологии патологических изменений органов малого таза не выявлено. Оба ребенка в настоящее время растут и развиваются согласно возрасту.

Таким образом, представленные клинические случаи наглядно демонстрируют возможность успешного лечения как ЭИН, так и начального РТМ. Следует отметить необходимость тщательного динамического наблюдения за данной категорией больных и возможность коллегиального принятия решений при определении тактики лечения на всех этапах проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R. et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001;83(2): 388–93. DOI: 10.1006/gyno.2001.6434
- Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Setiawan V.W., Yang H., Pike M. et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31(20):2607–18. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.2596
- Brinton L.A., Felix A.S., McMeekin D.S. et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013;129(2):277–84. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.02.023
- Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S. et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2022;306(2):407–21. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5
- 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):477–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003
- Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12. DOI: 1002/1097-0142(19850715)56:2<403:aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x
- Lacey J.V.Jr., Chia V.M., Rush B.B. et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy

- from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer* 2012;131:1921–9. DOI: 10.1002/ijc.27457
10. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28(5):788–92.
 11. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1160–75. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121
 12. Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.M. et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):655–62.
 13. Montz F.J., Bristow R.E., Bovicelli A. et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):651–7.
 14. Dhar K.K., Needhi Rajan 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(3):924–7.
 15. McCawley G.M., Ferriss J.S., Geffel D. et al. Cancer in obese women: Potential protective impact of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2009;208(6):1093–8.
 16. Alonso S., Castellanos T., Lapuente F., Chiva L. Hysteroscopic surgery for conservative management in endometrial cancer: a review of the literature. *Ecancermedalscience* 2015;9:505.
 17. Wildemeersch D., Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1297–8.
 18. 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):477–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003
 19. Чернышева А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия. *Российский онкологический журнал* 2005;(3):22–5. Chernysheva A.L., Kolomiets L.A., Kritskaya N.G., Sukhodolo I.V. Prognostic criteria of oncological risk in endometrial proliferative processes. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2005;(3):22–5. (In Russ.).
 20. Pashov A.I., Tskhay V.B., Ionouchene S.V. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: A pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:559–61. DOI: 10.3109/09513590.2011.649813
 21. Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A. et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;161:152–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.001
 22. Chae-Kim J., Garg G., Gavriloja-Jordan L. et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:1499–505. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002699
 23. Cho H.H., Kim M.R., Kim J.H. Outpatient multimodality management of large submucosal myomas using transvaginal radiofrequency myolysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:1049–54. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.04.019.
 24. Prodromidou A., Lekka S., Fotiou A. et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:102164. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102164.
 25. Matsuo K., Mandelbaum R.S., Ciccone M. et al. Route-Specific association of progestin therapy and concurrent metformin use in obese women with complex atypical hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1–9. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001362
 26. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):469–78.
 27. Fan Z., Li H., Hu R. et al. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage Ia endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:385–93. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001164
 28. Wei J., Zhang W., Feng L., Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2017;96:e8034. DOI: 10.1097/MD.0000000000008034
 29. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of approaches to choosing the volume of surgical treatment in patients with cervical cancer (the role of sentinel lymph node research). *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2016;62(6):807–11. (In Russ.).
 30. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia-Pacific J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
 31. Кухарев Д.Ю., Савицкая В.М., Кострова Е.В. и др. Особенности течения беременности при дисплазии шейки матки. Определение значимых факторов риска. *Молодой ученый* 2018;14(200):133, 134. Доступно по: <https://moluch.ru/archive/200/49200/>. Kukharev D.Yu., Savitskaya V.M., Kostrova E.V. et al. Features of the course of pregnancy with cervical dysplasia. Identification of significant risk factors. *Molodoy uchenyy = Young Scientist* 2018;14(200):133, 134. Available at: <https://moluch.ru/archive/200/49200/>. (In Russ.).
 32. Suchonska B., Gajewska M., Madej A., Wielgoś M. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Indian J Cancer* 2020;57(1):31–5. DOI: 10.4103/ijc.IJC_403_18
 33. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN 2–3/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных. *Акушерство и гинекология* 2011;(5):68–73. Korolenkova L.I., Bryuzgin V.V., Bryuzgin V.V. Severe cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2–3/pre-invasive cancer) and cervical microcarcinoma in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2011;(5):68–73. (In Russ.).
 34. Tiron N.R., Campos C.G., Ferreira K.J.A. et al. Pathways of IFN-alpha activation in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2021;43(9):682–9. DOI: 10.1055/s-0041-1735301
 35. Яковлева О.В., Глухова Т.Н., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Беременность и цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019;15(1):19–23. Yakovleva O.V., Glukhova T.N., Rogozhina I.E., Skupova I.N. Pregnancy and cervical intraepithelial neoplasia of the cervix (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific and Medical Journal* 2019;15(1):19–23. (In Russ.).

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: формулировка концепции и написание статьи, внесение критически ценных замечаний;
О.С. Диль: анализ данных литературы, написание статьи;
А.А. Черняков: работа с иностранной литературой, подбор материала и его обработка;
Ю.М. Трушук: написание статьи, курация пациенток;
В.А. Антипов: написание статьи;
А.Е. Чернышова: работа с иностранной литературой;
Я.И. Архипова: курация пациенток, подбор материала и его обработка.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: formulating the concept and writing the article, making critical comments;
O.S. Dil: literature data analysis, writing the article;
A.A. Chernyakov: work with foreign literature, selection of material and its processing;
Yu.M. Truschuk: writing the article, supervision of patients;
V.A. Antipov: writing the article;
A.E. Chernyshova: work with foreign literature;
Ya.A. Arkhipova: supervision of patients, selection of material and its processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>
В.А. Антипов / V.A. Antipov: <https://orcid.org/0000-0003-3522>
О.С. Диль / O.S. Dil: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>
А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>
Ю.М. Трушук / Yu.M. Truschuk: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients signed written informed consent to the publication of their data.