

На правах рукописи

**Джанашвили
Лана Георгиевна**

**РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С
АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ И НАЧАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ
РАКА ЭНДОМЕТРИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Назаренко Татьяна Алексеевна

Ашрафян Лев Андреевич

Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Коган Игорь Юрьевич – директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

доктор медицинских наук Калугина Алла Станиславовна – профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «25» января 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России
<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Djanashvili%20LG-disser.pdf?785977152>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

К начальным формам рака эндометрия относят рак эндометрия IA стадии G1 или G2 в случае отсутствия инвазии в миометрий по данным трансвагинального УЗИ и МРТ с контрастированием. Атипическую гиперплазию эндометрия классифицируют как предраковое заболевание. Атипическая гиперплазия и начальный рак эндометрия являются часто диагностируемыми заболеваниями в структуре онкологических болезней, особенно у женщин молодого возраста [Tock S. et.al, 2018]. Так, в структуре онкологических заболеваний у женщин 30-59 лет рак тела матки составляет 5,3%, что является значительной долей среди онкологических заболеваний, при этом существенная часть больных находится в репродуктивном возрасте [Сушинская Т.В. и др., 2015]. Выделяют два патогенетических варианта рака тела матки [Бохман Я.В., 1989]:

I патогенетический тип (более частый) – заболевание обычно развивается в молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I патогенетического типа часто наблюдается ожирение, инсулинрезистентность, сахарный диабет второго типа, гипертензия, мультифолликулярные яичники или синдром поликистозных яичников. Опухоли I патогенетического типа, как правило, высокодифференцированные, имеют благоприятный прогноз выживаемости и хорошо поддаются лечению прогестагенами.

II патогенетический тип – опухоли эндометрия обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз выживаемости, возникают у женщин позднего возраста и не поддаются терапии прогестагенами.

Формирование первого патогенетического типа начальных форм рака матки у молодых женщин на фоне эндокринно-метаболических нарушений, олигоменореи/ановуляции, относительной гиперэстрогении при отсутствии

прогестерона, явилось предпосылкой для использования в клинической практике гормональной органосохраняющей терапии (ГТ) у этого контингента больных [Новикова Е.Г. и др., 2007]. Задачами терапии являются обеспечение лечебного патоморфоза, т.е. ликвидация атипических клеток, что дает возможность сохранить матку и реализовать репродуктивную функцию женщинам, желающим родить ребенка.

Достаточно длительное использование ГТ как в международной практике, так и в нашей стране, показало эффективность лечения [Mitsubishi A. et al., 2020]. Так, при проведении лечения в течении 6-8 мес. у 91% женщин с атипической гиперплазией эндометрия достигается стойкая ремиссия заболевания, при начальном раке эндометрия лечебный патоморфоз регистрируется у 79% больных [Новикова Е.Г. и др., 2012].

Следует понимать, консервативное лечение прогестагенами используется для обеспечения репродуктивной функции, его нельзя рассматривать как абсолютное средство излечения больных, т.к. частота рецидивов достаточно велика – от 20 до 60% по данным ряда авторов. [Новикова О.В., Пронин С.М., 2015].

Вместе с тем, результаты опубликованных исследований указывают на невысокую частоту наступления беременности у женщин, достигших ремиссии. Причем, эти данные варьируются в широких пределах – от 7 до 20% [Wei J. et al., 2017].

Известно, что около половины женщин с I патогенетическим типом рака эндометрия, априори, не могут беременеть самостоятельно, вследствие хронической ановуляции, олиго/аменореи с формированием мультифолликулярных/поликистозных яичников [Van den Bosch T., 2012]. Для реализации репродуктивной функции пациентки должны прибегать к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Клиническая практика показала, что проведение стандартных программ ЭКО у этого контингента больных сопряжено с высоким риском

гиперстимуляции яичников, гиперэстрогении, нарушением трансформации эндометрия, что не только снижает эффективность лечения, но может иметь неблагоприятные последствия для пациенток, имеющих в анамнезе начальные формы рака эндометрия.

Поиск эффективных и безопасных подходов для достижения беременности у данной группы пациенток является актуальной и не решенной задачей. Не определены группы больных, способных беременеть самостоятельно и оптимальные сроки наступления беременности, не разработаны показания для использования ВРТ, не разработаны модифицированные программы, способные эффективно и безопасно обеспечить наступление беременности у этого контингента больных [Akef R.A. et al., 2020; La Rosa V.L. et al., 2020; Taylan E. et al., 2019].

Необходимость разработки четкой, дифференцированной, безопасной тактики ведения больных после завершения ГТ, способной обеспечить наступление беременности является важной медицинской и социальной задачей, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

В ряде стран мира при атипической гиперплазии и начальных формах рака эндометрия без инвазии в миометрий, у молодых женщин используют ГТ, целью которого является сохранение матки для отсроченного деторождения [Lee W.L. et al., 2012]. Большинство исследователей указывают на хороший эффект проводимого лечения и достижение ремиссии у 97% больных с атипической гиперплазией эндометрия и у 60-65% при начальном раке эндометрия [Sirimusika N. et al., 2014]. Вместе с тем, частота наступления беременности варьируется в широких пределах – от 7% до 20% и не является высокой [Gunderson C.C. et al., 2012], тогда как частота рецидива онкологического заболевания довольно высока и составляет от 20% до 40% по разным данным [Chen J. et al., 2021].

Все вышесказанное обуславливает необходимость разработки персонифицированной тактики ведения пациенток, перенесших атипическую гиперплазию и начальные формы рака эндометрия, способную обеспечить эффективную и безопасную реализацию репродуктивной функции у этого контингента больных.

Цель исследования:

Разработать персонифицированные программы реализации репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA стадии на основе комплексной оценки состояния репродуктивной системы, эффективности консервативного лечения онкологического заболевания и использования методов ВРТ для достижения беременности.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamнестические и лабораторные характеристики больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA стадии и определить факторы риска развития онкологического заболевания.
2. Провести анализ вариантов, длительности и эффективности гормональной терапии у пациенток исследуемых групп и оценить рецептивные свойства эндометрия после завершения лечения.
3. Разработать клинико-лабораторные критерии, прогнозирующие рецидив заболевания.
4. Определить показания для реализации естественной фертильности и оптимальные сроки наступления беременности.
5. Определить показания для использования методов вспомогательной репродукции и разработать персонифицированные программы ВРТ в зависимости от состояния репродуктивной системы пациенток.

Научная новизна

Уточнены факторы риска развития атипической гиперплазии и начальных форм рака эндометрия, которыми явились ожирение, инсулинрезистентность, олиго/аменорея, ановуляция. Доказано, что

относительная общая и локальная гиперэстрогения в отсутствии прогестерона является патогенетическим основанием формирования атипической гиперплазии и начальных форм рака эндометрия, а соотношение рецепторов прогестерона к рецепторам эстрогенов служит критерием излечения заболевания и прогностическим маркером риска рецидивирования онкологического процесса. Разработаны методы реализации репродуктивной функции, показания и дифференцированные методики проведения программ ЭКО, способные обеспечить эффективную и безопасную реализацию репродуктивной функции у этого контингента больных.

Практическая значимость

Разработана и предложена для клинической практики тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и раком IA стадии, желающих реализовать репродуктивную функцию. Определены показания для реализации естественной беременности и проведения программ ЭКО. Разработаны модифицированные программы ВРТ для обеспечения эффективного и безопасного достижения беременности.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Формирование атипической гиперплазии и рака эндометрия IA стадии происходит на фоне относительной общей и локальной гиперэстрогении. Факторами риска развития заболевания являются: олиго/аменорея, висцеральный тип ожирения, гиперандрогения, инсулинорезистентность, поликистозные яичники с преобладанием стромального компонента.
2. Гормональная терапия приводит к ремиссии заболевания у 100% женщин с атипической гиперплазией эндометрия и у 83% больных раком эндометрия IA стадии в течение 6 месяцев терапии, что манифестируется состоянием противоопухолевого патоморфоза в эндометрии. Клиническими факторами риска рецидивирования онкологического процесса являются: ановуляция, поликистозные яичники, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность. Иммуногистохимическим маркером

рецидивирования процесса служит преобладание рецепторов эстрогенов по сравнению с рецепторами к прогестерону. Достижение полного противоопухолевого патоморфоза у 45% пациенток I группы и 68% пациенток II группы сопровождается атрофией эндометрия и отсутствием рецепторов к половым стероидам, что является лимитирующим фактором для реализации репродуктивной функции.

3. Самостоятельная беременность возможна у молодых женщин с овulatoryным менструальным циклом, отсутствием других факторов бесплодия при сохранении рецептивного эндометрия после окончания лечения. Использование программ ВРТ привело к наступлению беременности у 23,1% больных. Предпочтительным является сегментация цикла ЭКО с криоконсервацией полученных эмбрионов и переносом их в модифицированном цикле. Модификация тактики гормональной терапии и использование ингибиторов ароматазы для стимуляции монофолликулярного роста позволило увеличить частоту наступления беременности до 25% на перенос эмбриона.

4. Общая частота наступления беременности составила 34,5%, репродуктивные потери – 20,3%, большинство женщин родили живых, здоровых детей, что делает целесообразным проведение органосохраняющего лечения и достижение беременности у этого контингента больных.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования, в проведении и интерпретации результатов лабораторных исследований, в обобщении и статистической обработке полученных данных. Автором лично осуществлялось обследование и ведение супружеских пар на всех этапах лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности – 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, применением современных методов обследования и статистической обработки данных.

Апробация работы

Работа обсуждена на межклинической конференции научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена (20.05.2021) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №4 от 07.07.2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена (заведующий д.м.н., профессор Назаренко Т.А.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор академик РАН Сухих Г.Т.). Материалы и результаты исследования включены в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты исследования изложены в 10 печатных работах, из которых 4 напечатаны в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК («Акушерство и гинекология» – ИФ=0,860, «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена» – ИФ=0,203).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, списка принятых сокращений, введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения

полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа представлена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 23 работы на русском языке и 90 работ на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В период с октября 2018 по декабрь 2020 года по направлению онкологов для решения вопроса о достижении беременности у женщин с диагнозом атипичная гиперплазия и рак эндометрия IA стадии обратились 150 пациенток.

Критериями включения в исследование явились: возраст пациенток от 21 до 42 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании, составленное и одобренное междисциплинарным консилиумом Центра; подтвержденный гистологический диагноз атипичной гиперплазии или рака эндометрия на момент манифестации заболевания; подтвержденный диагноз ремиссии заболевания на основании гистологического исследования – противоопухолевый патоморфоз; заключение онкогинеколога о возможности использования программ ВРТ.

Критериями не включения были: крайне сниженные показатели овариального резерва, невозможность получить собственный ооцит ($AMГ \leq 0,2$) и отсутствие признаков наличия антральных фолликулов по данным УЗИ-мониторинга; рак эндометрия с инвазией в миометрий по данным МРТ; наличие новообразований других органов; тяжелое соматическое состояние пациентки, не позволяющее проводить овариальную стимуляцию и пункцию яичников

Обследованы 150 женщин репродуктивного возраста с атипичной гиперплазией и раком эндометрия IA стадии. Средний возраст пациенток составил $35,9 \pm 1,2$ лет. 96 (64%) пациенток были моложе 36 лет. 140 (93,3%) женщин не имели детей и хотели иметь их в будущем.

I группу (n=78) составили пациентки, имеющие атипическую гиперплазию эндометрия, средний возраст на момент обращения составил $35,1 \pm 1,1$ лет. II группу (n=72) пациентки, имеющие аденокарциному эндометрия IA стадии, средний возраст на момент обращения составил $36,7 \pm 1,3$ лет.

Методами исследования явились: сбор анамнестических данных и общеклинические методы исследования; морфологическая оценка состояния эндометрия до назначения ГТ, через 3 и 6 месяцев лечения; ИГХ исследование эндометрия до начала ГТ с определением коэффициента рецептивности по отношению рецепторов к прогестерону и эстрадиолу до момента ГТ, через 3 и 6 месяцев лечения; мониторинг естественного менструального цикла; использование программ ВРТ по общепринятым и модифицированным протоколам.

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

Дизайн исследования состоял из нескольких этапов и представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

С частотой 69,2% в I группе больных и 72,2% во II группе больных выявлены нарушения менструального цикла. У больных раком матки с менархе диагностирована олигоменорея или вторичная аменорея, тогда как пациентки, имеющие атипичическую гиперплазию эндометрия, характеризовались «длинным», через 35-45 дней, но относительно стабильным менструальным циклом. Кроме того, все больные раком эндометрия имели ановуляцию, тогда как при атипичической гиперплазии ановуляторные циклы чередовались с овуляторным, но овуляция регистрировалась не ранее 17-18 дня цикла.

Поликистозное строение яичников определялось у 33,3% женщин с атипической гиперплазией эндометрия, и у 53,8% раком матки. Однако, характер строения яичников различался, если при атипической гиперплазии яичники имели мультифолликулярное строение, то при раке эндометрия – типичные склерокистозные яичники.

Обобщение клинических характеристик пациенток подтвердило мнение ряда специалистов о том, что в основе формирования атипической гиперплазии и начальных форм рака эндометрия первого патогенетического типа лежат эндокринно-метаболические нарушения, наиболее значимыми являются ожирение, олиго/аменорея, хроническая ановуляция с формированием мультифолликулярных/поликистозных яичников. Причем, эндокринно-метаболические нарушения встречаются чаще и имеют выраженный характер у больных раком эндометрия. Так, у 37,4% больных раком эндометрия, по сравнению с 13,5% женщин с атипической гиперплазией диагностирован классический СПКЯ первого фенотипа.

Характерной особенностью явился тот факт, что лишь у 17 (11,3%) больных имели место клинические проявления заболевания в виде межменструальных кровяных выделений, аномальных маточных кровотечений. У 100 (66,7%) больных патология эндометрия была заподозрена при УЗ-исследовании органов малого таза, у 33 (22,0%) – при плановом обследовании по поводу бесплодия или при подготовке к программе ЭКО. Все это позволило сделать вывод о том, что начальные формы рака эндометрия являются, в основном, гистологическим диагнозом, без четких клинических проявлений. Вместе с тем, исследование рецепторов прогестерона и эстрогенов в биоптатах эндометрия позволило диагностировать локальную гиперэстрогению, лежащую в основе формирования атипических гиперпластических процессов в эндометрии. Соотношение Pr/Er составило $0,4 \pm 0,3$, при норме по данным лаборатории патоморфологии не менее 2,0.

После диагностики заболевания пациенткам назначено лечение – локальное – внутриматочное введение левоноргестрел содержащего

контрацептива и системное – назначение аГнРГ в виде депо-формы. Контрольное тестирование эндометрия проведено через 3 и 6 месяцев лечения. Результаты 3-х месячного лечения показали, что при АГЭ у 87% больных атипические клетки не обнаружены, у 85% из них диагностировано наличие функционального эндометрия в стадии пролиферации, у 61% коэффициент Pr/Er в пределах нормы. При раке эндометрия лишь у 29% больных не обнаружены атипические клетки, у подавляющего большинства – 78%, диагностирована локальная гиперэстрогения (Pr/Er – $0,4 \pm 0,3$). 6-ти месячный курс лечения привел к ликвидации атипических клеток у всех женщин с АГЭ и у 78% больных раком эндометрия, однако лишь у 12% и 30% соответственно, диагностировано наличие функционального эндометрия в фазе пролиферации, при этом у 45% пациенток с АГЭ и у 64% больных раком эндометрия диагностирован полный противоопухолевый патоморфоз, атрофия эндометрия и отсутствие рецепторов к половым стероидам. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что при АГЭ 3-х месячный курс лечения может быть достаточным, а состояние эндометрия перспективным для реализации репродуктивной функции, тогда как лечение в течении 6-ти месяцев приводит к атрофии эндометрия, что делает затруднительным дальнейшее наступление беременности. При раке эндометрия необходимо проводить лечение не менее 6-ти месяцев, только в этом случае достигается противоопухолевый патоморфоз, при этом у 65% больных диагностирована атрофия эндометрия и отсутствие половых рецепторов, что лимитирует реализацию репродуктивной функции.

В настоящем исследовании при наблюдении пациенток в течении 6-12 месяцев после завершения лечения, рецидив заболевания зарегистрирован у 33% женщин с АГЭ и в 48% у больных раком эндометрия. Учитывая высокую частоту рецидивирования онкологического заболевания, мы попытались установить предикторы рецидива. Исходя из того, что в настоящем исследовании коэффициент соотношения рецепторов прогестерона и эстрогенов в эндометрии был определен как маркер, оценивающий излечение

процесса, мы попытались установить его значимость в прогнозировании рецидива атипичической гиперплазии и рака эндометрия.

Полученные данные продемонстрировали, что как уровень PR, так и соотношение PR/ER обладают высокой предиктивной способностью в отношении развития рецидива атипичической гиперплазии эндометрия после проведенного лечения. Площадь под кривой для PR составила 73,0% (рисунок 2), чувствительность модели составила 65,4%, специфичность – 64,5% ($p = 0,001$). Площадь под кривой для PR/ER составила 78,3% (рисунок 3), чувствительность модели составила 69,2%, специфичность – 80,8% ($p < 0,001$).

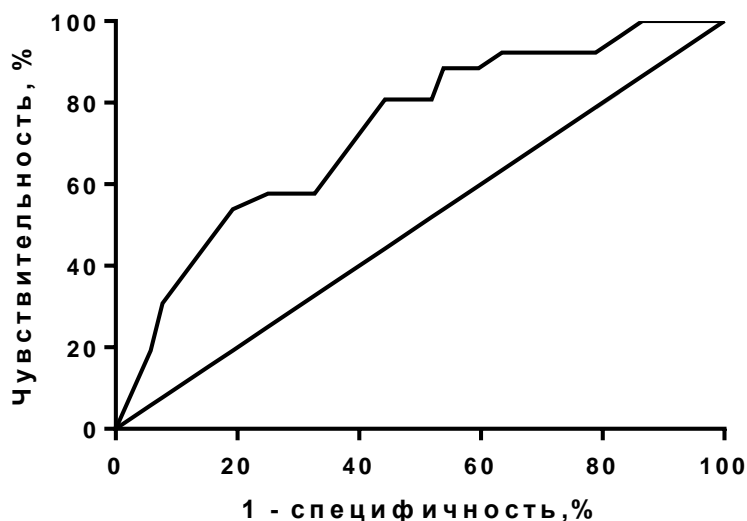


Рис. 2. ROC-анализ уровня PR в отношении развития рецидива атипичической гиперплазии эндометрия.

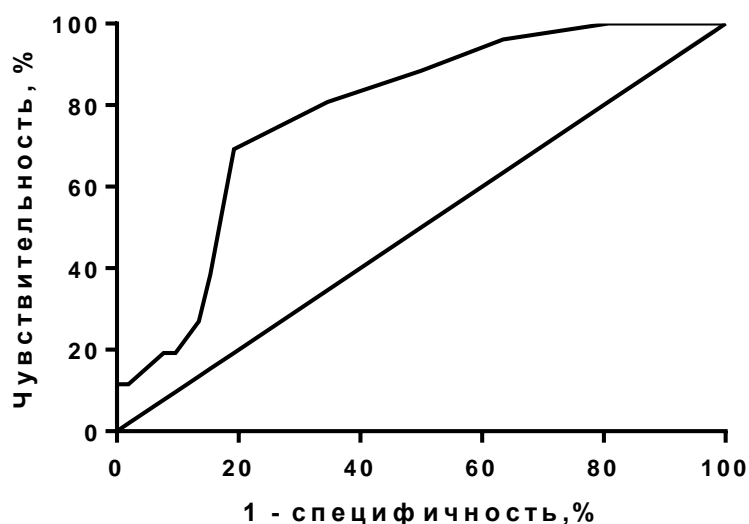


Рис. 3. ROC-анализ уровней PR/ER в отношении развития рецидива атипической гиперплазии эндометрия.

Аналогичным образом, как уровень PR, так и соотношение PR/ER обладали высокой предиктивной способностью в отношении развития рецидива рака эндометрия IA стадии. Площадь под кривой для PR составила 71,7% (рисунок 4), чувствительность модели составила 74,3%, специфичность – 64,9% ($p = 0,002$). Площадь под кривой для PR/ER составила 70,1% (рисунок 5), чувствительность модели составила 74,3%, специфичность – 64,9% ($p = 0,003$).

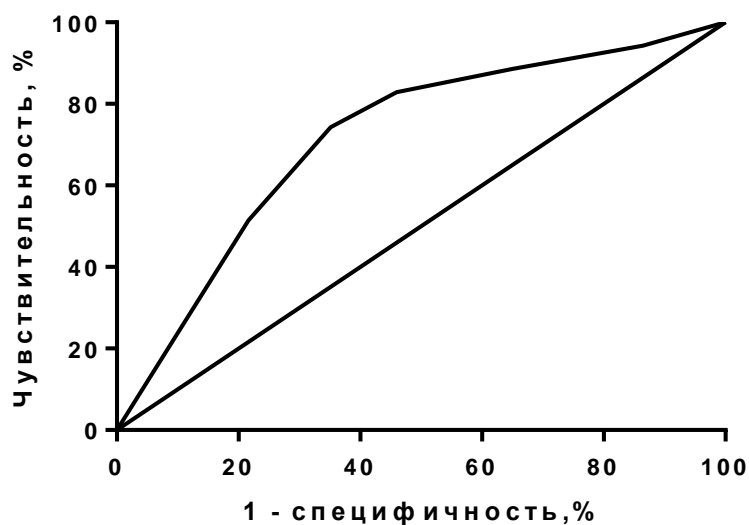


Рис. 4. ROC-анализ уровня PR в отношении развития рецидива рака эндометрия IA стадии.

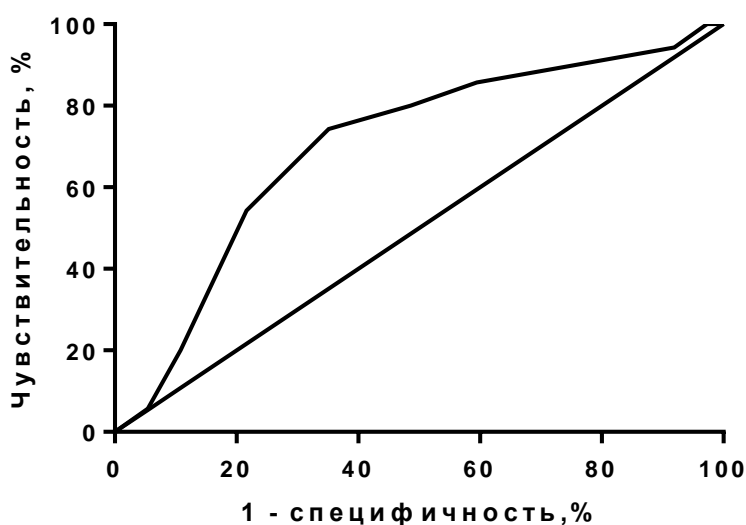


Рис. 5. ROC-анализ уровней PR/ER в отношении развития рецидива рака эндометрия IA стадии.

Важным явилось определение клинических характеристик пациенток, являющихся предикторами высокого риска рецидивирования онкологического процесса и коррелирующими с коэффициентом Pr/Er. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток с/без рецидива заболевания в течение 12 месяцев после окончания лечения

| Признак | Без рецидива (n = 89) | | С рецидивом (n = 61) | | ОШ (95% ДИ) | p |
|--------------------------------|--------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|--------|
| | n | % | n | % | | |
| Нарушения менструального цикла | 55 | 61,8% | 51 | 83,6% | 3,15 (1,41 – 7,03) | 0,003 |
| Нарушения жирового обмена | 53 | 59,6% | 43 | 70,5% | 1,62 (0,81 – 3,25) | 0,115 |
| Висцеральное ожирение | 33 | 37,1% | 38 | 62,3% | 2,80 (1,43 – 5,50) | 0,002 |
| Ановуляция | 52 | 58,4% | 48 | 78,7% | 2,63 (1,25 – 5,53) | 0,007 |
| Поликистозные яичники | 59 | 66,3% | 51 | 83,6% | 2,59 (1,16 – 5,82) | 0,014 |
| Соотношение PR/ER <2,0 | 19 | 21,3% | 52 | 85,2% | 21,29 (8,91 – 50,84) | <0,001 |

Полученные данные показали, что клиническими факторами, способствующими развитию рецидива, является наличие эндокринно-метаболических нарушений у пациентки, особенно классическая форма СПКЯ. Маркером рецидивирования онкологического процесса может быть коэффициент прогестероновых рецепторов к рецепторам эстрогенов меньше 2,0, даже при ликвидации атипических клеток в эндометрии и достижении лечебного патоморфоза.

Результаты проведенного исследования доказали, что ГТ у молодых женщин при начальных формах рака эндометрия в большинстве случаев следует расценивать не как излечение заболевания, а как ремиссию, дающую возможность реализовать репродуктивную функцию.

Исходя из вышесказанного, основной задачей явилась разработка дифференцированного подхода к реализации репродуктивной функции женщин, имеющих в анамнезе атипическую гиперплазию и начальные формы рака эндометрия. Целью явилось, по возможности, быстрое и безопасное достижение беременности. Принципы такого подхода представлены в таблице 2.

Таблица 2. Персонализированная тактика достижения беременности у пациенток с гиперплазией эндометрия и раком эндометрия IA стадии

| Предварительная криоконсервация репродуктивного материала (n=47) 31,3% | Самостоятельная беременность после окончания ГТ (n=18) 12,0% | Применение программ ЭКО (n=85) 56,7% |
|--|--|---|
| Показания | | |
| 1) Поздний репродуктивный возраст | 1) Регулярный менструальный цикл | 1) Нарушения менструального цикла, ановуляция |
| 2) Снижение овариального резерва | 2) констатация собственной овуляции | 2) Наличие других факторов бесплодия |

| | | |
|--|---|---|
| 3) Отсутствие репродуктивных намерений после окончания лечения в сочетании с наличием факторов риска рецидивирования заболевания | 3) Наличие функционального эндометрия | 3) Ненаступление самостоятельной беременности в течение 6 месяцев после окончания лечения |
| 4) Планируемое радикальное лечение | 4) Отсутствие других факторов бесплодия | |

Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов проведена у 47 женщин (31,3%). Показаниями у 33 пациенток послужили поздний репродуктивный возраст ($38,2 \pm 2,1$) лет, сниженные показатели овариального резерва – АМГ – $0,6 \pm 0,2$ нг/мл. Обоснованием явилось то, что проводимое лечение и время до достижения лечебного патоморфоза, способны негативно сказаться на репродуктивных возможностях пациенток. Проведена стандартная программа в протоколе с антГнРГ, у 27 женщин консервированы эмбрионы – $1,5 \pm 0,7$ на женщину, у 6-и эмбрионы, пригодные для криоконсервации не получены. При достижении стойкой ремиссии 20-ти женщинам проведен перенос размороженных эмбрионов, у 4-х из них наступила беременность (18%).

14 женщин были в возрасте от 21 до 28 лет, средний возраст составил $26,7 \pm 1,3$ лет. Пациентки имели высокий риск рецидивирования онкологического процесса, в то же время не имели определенных репродуктивных намерений. Перед началом терапии онкологического заболевания была проведена программа ЭКО в протоколе с антГнРГ и заменой триггера овуляции. Криоконсервировано $13,5 \pm 0,77$ зрелых ооцитов на леченную пациентку. Женщины продолжали наблюдаться у онкогинеколога и использовали ВМК до решения репродуктивных проблем.

Вопрос о возможности самостоятельной беременности у женщин после завершения лечения не освещен в литературе. Мы определили характеристики пациенток, у которых самостоятельная беременность возможна. Ими явились:

возраст до 35 лет, стабильный менструальный цикл с подтвержденной овуляцией, проходимые маточные трубы, фертильная сперма партнера, наличие функционального эндометрия. В общей группе больных таких женщин оказалось лишь 18 (12,0%). За период 4-6 месяцев наблюдения беременность наступила у всех пациенток.

Основную группу больных составили 99 женщин (66%) безальтернативно нуждающихся в использовании ВРТ для достижения беременности. Показаниями послужили: у 87 пациенток невозможность самостоятельной беременности вследствие олиго/аменореи и ановуляции, 12 женщин имели регулярный овуляторный цикл, но не фертильную сперму мужа.

Стимуляцию яичников проводили в протоколе с анГнРГ, у 75 женщин меняли триггер овуляции, вследствие риска СГЯ. Частота наступления беременности при переносе эмбриона в лечебном цикле составила лишь 9,2%, причем, все беременности наступили у женщин, имеющих регулярный овуляторный менструальный цикл и мужской фактор бесплодия. Частота наступления беременности среди них составила – 19% на перенос эмбриона. Среди женщин, имеющих ановуляцию и поликистозные яичники, беременность не наступила ни в одном случае.

При этом, преовуляторная толщина эндометрия по данным УЗИ-мониторинга составила 6,1 (0,6), 5,7 (0,07) мм, получено 10,5 (1,5) зрелых ооцитов на цикл стимуляции.

Представленные данные заставили нас отказаться от переноса эмбриона в лечебном цикле у женщин с ановуляцией и поликистозными яичниками, вследствие риска гиперстимуляции яичников, высоких концентраций эстрадиола, неадекватной трансформации эндометрия, что не только неблагоприятно сказывалось на возможности достижения беременности, но и являлось фактором риска для женщин, перенесших гормонозависимую патологию эндометрия.

Была избрана тактика сегментации лечебного цикла с последующим переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов в модифицированном протоколе. Основанием для использования специального протокола явились те факты, что у пациенток не было регулярного менструального цикла и овуляции, следовательно, переносить в естественном цикле мы не могли, с другой стороны, не безопасно было назначать заместительную терапию, предполагающую значительные дозы экзогенных эстрогенов. Исходя из этих ограничений проводили стимуляцию яичников ингибиторами ароматазы для обеспечения монофолликулярного роста, в качестве триггера овуляции назначали аГнРГ, лютеиновую фазу поддерживали препаратами прогестерона.

Схема протокола представлена на рисунке 6.

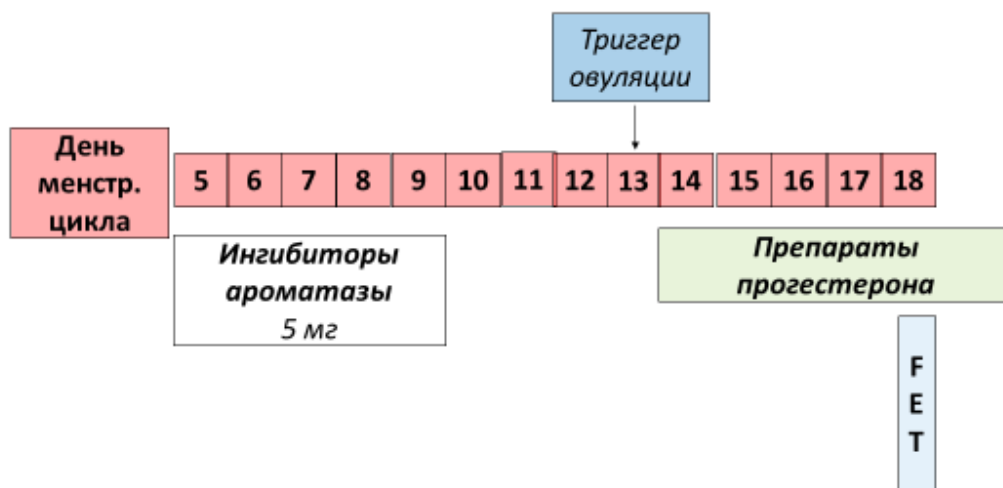


Рис. 6. Модифицированный протокол переноса криоконсервированных эмбрионов.

Использование модифицированных протоколов позволило повысить частоту наступления беременности до 25% на перенос эмбриона.

Кумулятивная частота наступления беременности составила 34,5% (47 пациенток забеременели), репродуктивные потери – 20,3%, у 9 пациенток

беременности не развивались. Остальные 38 пациенток родили живых здоровых детей, что подтверждает оправданность органосохраняющего лечения атипической гиперплазии и рака эндометрия IA стадии у молодых женщин.

Результаты проведенного исследования позволили определить патогенетические факторы формирования атипической гиперплазии и начальных форм рака эндометрия, которыми явились относительная общая и локальная гиперэстрогения (коэффициент Pr/Er – $0,4 \pm 0,3$). Факторами риска развития онкологического процесса I патогенетического типа являются эндокринно-метаболические нарушения. Ведущие из них: ожирение, особенно его висцеральный тип, олиго/аменорея, хроническая ановуляция, поликистозные яичники. В этой связи, лечение больных должно быть комплексным, а профилактикой развития атипических гиперпластических процессов является своевременная и постоянная терапия эндокринно-метаболических нарушений. Органосохраняющая ГТ является оправданным для женщин, желающих реализовать репродуктивную функцию, т.к. противоопухолевый патоморфоз достигается у 89% пациенток с АГЭ через 3 месяцев лечения и у 78% больных раком эндометрия IA стадии через 6 месяцев лечения. Однако, проведенное лечение нельзя считать излечением онкологического заболевания, а лишь ремиссией, необходимой для реализации репродуктивной функции, т.к. частота рецидива составила 33% и 48% соответственно. Клиническими предикторами рецидива являются ожирение, ановуляция, поликистозные яичниками, иммуногистохимическим маркером служит коэффициент отношения прогестероновых рецепторов в эндометрии к эстрогеновым меньше 2.0, даже при достижении полного лечебного патоморфоза. Персонафицированный подход с учетом состояния репродуктивной системы женщины и ее репродуктивных намерений, позволил обеспечить наступление беременности у 25% пациенток в программах ВРТ, общая частота беременностей составила 34,5%.

ВЫВОДЫ

1. В основе формирования 1-го патогенетического типа рака эндометрия IA стадии и атипичской гиперплазии эндометрия лежат ожирение, хроническая ановуляция на фоне нарушения менструального цикла по типу олиго/аменореи, поликистозных/мультифолликулярных яичников. При этом у 34,7% больных раком эндометрия и у 13,5% АГЭ диагностируется классическая картина СПКЯ первого фенотипа, с инсулинорезистентностью и диабетом второго типа, гиперандрогенией, висцеральным ожирением
2. При использовании гормонотерапии у 87% женщин с атипичской гиперплазией эндометрия через 3 мес. лечения не обнаруживались атипичские клетки, диагностировано наличие функционального эндометрия с нормальной рецептивностью – коэффициент ПР/ЭР составил 2.0 ± 0.2 . При раке эндометрия лечебный эффект достигнут у 78% женщин при лечении в течении 6 мес., при этом у 57% из них на фоне полного лечебного патоморфоза диагностирована атрофия эндометрия и отсутствие рецепторов к половым стероидам.
3. Органосохраняющее гормональное лечение следует рассматривать как обеспечивающее ремиссию, необходимую для реализации репродуктивной функции, т.к. частота рецидива при атипичской гиперплазии эндометрия составила 33%, у больных раком эндометрия - 48%. Предикторами рецидива являются наличие СПКЯ и ожирения, также соотношение ПР/ЭР менее 2.0, даже при достижении лечебного патоморфоза на фоне терапии.
4. Спонтанная беременность после завершения лечения возможна у молодых женщин, с регулярным овуляторным менструальным циклом без дополнительных факторов бесплодия, с наличием патоморфоза 2-3 стадии и рецептивным эндометрием. Доля таких пациенток составила 12% среди всех больных, частота наступления беременности - 100%, беременность наступает в течении первых 4-6 мес. после завершения лечения.
4. Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов показана при сниженных параметрах овариального резерва и молодым женщинам с

неопределенными репродуктивными намерениями и высоким риском рецидивирования онкологического процесса.

5. Программы ВРТ с целью реализации репродуктивной функции, как безальтернативный метод лечения бесплодия, показаны 66% женщин, при этом целесообразно проводить сегментацию цикла, криоконсервировать эмбрионы и проводить перенос в модифицированном цикле с использованием ингибиторов ароматазы, что способствует повышению частоты наступления беременности до 25% на перенос.

6. Персонализированный подход к выбору способа достижения беременности обеспечил эффективность лечения, составившую 34,5% беременностей от общего количества женщин, проходящих лечение, что позволило считать разработанный алгоритм лечения эффективным и целесообразным.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам, имеющим факторы риска развития атипичской гиперплазии и рака эндометрия – нарушение менструального по типу олиго/аменореи, хроническая ановуляция, гиперандрогения, поликистозные яичники, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, необходима коррекция метаболических нарушений и назначение препаратов прогестерона для регуляции менструального цикла и профилактики развития гиперпластических процессов
2. Перед планированием гормонотерапии у женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию показана консультация гинеколога-репродуктолога с целью определения перспектив и тактики последующего достижения беременности. Пациенткам, имеющим сниженные показатели овариального резерва и молодым женщинам с неопределенными репродуктивными намерениями и высоким риском рецидивирования онкологического процесса целесообразно провести предварительную криоконсервацию ооцитов/эмбрионов
3. Контрольное тестирование эндометрия на фоне гормонотерапии необходимо проводить через 3 месяца лечения и при этом целесообразно, по возможности, избегать чрезмерной травматизации эндометрия. В случае отсутствия атипичских клеток, наличия пролиферативного эндометрия и соотношения ПР/ЭР не менее 2,0, можно приступать к достижению беременности. Преобладание эстрогеновых рецепторов на фоне лечебного патоморфоза является предиктором рецидивирования онкологического процесса.
4. Самостоятельная беременность возможна у пациенток молодого возраста до 35, имеющих регулярный овуляторный цикл, при отсутствии других факторов бесплодия при сохраненной рецептивности эндометрия. В течение 6 месяцев после окончания терапии необходимо проводить динамический мониторинг менструального цикла, фиксируя овуляцию и толщину эндометрия .

5. Показаниями для использования программ ЭКО являются – нарушение менструального цикла по типу олиго/аменореи, хроническая ановуляция, поликистозные яичники, наличие других факторов бесплодия, поздний репродуктивный возраст, отсутствие самостоятельной беременности в течении 6 месяцев после окончания лечения. Целесообразно перед проведением программы ЭКО провести пайпель-биопсию, патоморфологическое и иммуногистохимическое тестирование эндометрия. При формировании «тонкого» эндометрия (м-эхо менее 5мм) эмбрионы рекомендуется криоконсервировать

6. При планировании криопереноса не рекомендовано назначать циклическую гормональную терапию с использованием эстрогенов. При овуляторном менструальном цикле целесообразно проводить перенос в естественном цикле с использованием гестагенов после переноса. При ановуляции можно использовать стимуляцию яичников ингибиторами ароматазы и препараты прогестерона для формирования полноценной лютеиновой фазы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Криоконсервация репродуктивного материала у онкологических больных/ Назаренко Т.А., Бурдули А.Г., Мартиросян Я.О., Джанашвили Л.Г.// **Акушерство и гинекология.** – 2019. –№9.– Стр.40-49.
- 2) Реализация репродуктивной функции у пациенток с начальными формами рака тела матки/ Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О., Назаренко Т.А., Балахонцева О.С., Ашрафян Л.А., Пронин С.М., Калинина Е.А. // Научнообразовательный форум «Мать и Дитя» 2019
- 3) Реализация репродуктивной функции у больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия I стадии/ Джанашвили Л.Г., Назаренко Т.А., Балахонцева О.С., Мартиросян Я.О., Пронин С.М., Калинина Е.А., Бирюкова А.М. // **Акушерство и гинекология.** – 2020.– -№4.– С.45-51.
- 4) Опыт стимуляции яичников в режиме random-start протоколов для сохранения репродуктивного материала онкологических больных/ Назаренко

Т.А., Мартиросян Я.О., Бирюкова А.М., Джанашвили Л.Г., Иванец Т.Ю., Сухова Ю.В.// **Акушерство и гинекология.** – 2020.– №4.– С.52-58.

5) Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема/ Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А. Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О.// **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена** – 2020. –№9.– – Стр. 60-65 24

6) Fertility outcomes in women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer grade // The 6th World Congress of the International Society for Fertility Preservation (ISFP) New York, NY, November 14–16, 2019- L.G. Dzhanashvili, Ya.O. Martirosyan, T.A. Nazarenko, O.S. Balachontseva, L.A. Ashrafyan, S.M. Pronin, E.A. Kalinina

7) Experience in random-start ovarian stimulation in cancer patients // ESHRE 2020 Virtual (5-8 July 2020). Ya.O. Martirosyan, T.A. Nazarenko, L.G. Dzhanashvili, A.M. Birukova

8) Характеристика и тактика ведения онкологических больных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала/ Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Бирюкова А.М., Кириллова А.О., Мартиросян Я.О., Джанашвили Л.Г., Буняева Е.С.// **Акушерство и гинекология.** – 2020. -№11.- Стр. 93-99

9) Реализация репродуктивной функции у пациенток с начальными формами рака тела матки/ Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О., Назаренко Т.А., // Международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии в технологии в условиях эпидемии COVID-19. Новые вызовы и старые проблемы» онлайн (27-28 мая 2020).

10) Реализация репродуктивной функции у пациенток с начальными формами рака тела матки/ Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О., Назаренко Т.А., // XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине (21-24 января 2020).

Приложение 1

Алгоритм реализации репродуктивной функции у пациенток с начальными формами рака эндометрия

