

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения РФ

*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**

**Диссертация**  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

**Доктор медицинских наук, профессор Назаренко Т.А.  
Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ашрафян Л.А.**

**Москва – 2021**

ВВЕДЕНИЕ Актуальность исследования.....	4
Цель исследования .....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна.....	7
Практическая значимость .....	8
Положения, выносимые на защиту .....	8
Личный вклад автора .....	9
Соответствие диссертации паспорту научной специальности .....	9
Апробация результатов.....	10
Внедрение результатов исследования в практику .....	10
Структура и объем диссертации .....	10
Глава 1. Органосохраняющее лечение и принципы реабилитации репродуктивной функции у больных с атипической гиперплазией и раком тела матки (обзор литературы).....	12
1.1. Классификация атипической гиперплазии и рака тела матки.....	13
1.2. Этиология, патогенез и факторы риска развития атипической гиперплазии и рака эндометрия. ....	14
1.3. Клинические проявления и методы диагностики атипической гиперплазии и рака тела матки.....	22
1.4. Лечение рака матки начальных стадий.....	24
1.5. Начальные формы рака матки и беременность .....	39
1.6. Методы ВРТ после завершения лечения атипической гиперплазии и рака эндометрия. ....	41
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1. Материал исследования .....	45
2.2. Группы пациенток.....	48
2.3. Конечные точки.....	50
2.4. Критерии включения в исследование .....	50
2.5. Методы исследования .....	51
Клинико-anamнестические и лабораторные характеристики пациенток .....	52

Контролируемая стимуляция овуляции и трансвагинальная пункция фолликулов.....	52
Специальные методы исследования .....	54
Гистологическое исследование биоптатов эндометрия.....	54
Статистическая обработка данных .....	56
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований. ....	57
3.1. Клинико-anamнестические, лабораторные и фенотипические характеристики исследуемых пациенток.....	57
3.2. Анализ проведенного лечения онкологического заболевания и оценка его эффективности .....	65
3.3. Способы достижения беременности в зависимости от функционального состояния репродуктивной системы и состояния эндометрия. ....	86
3.3.1. Тактика ведения пациенток в зависимости от функционального состояния репродуктивной системы.....	86
3.3.2. Показания для проведения предварительного забора ооцитов/эмбрионов с их последующей криоконсервацией. Протоколы стимуляции яичников .....	88
3.3.3. Определение показаний и анализ возможности наступления самостоятельной беременности у пациенток, закончивших лечение .....	91
3.3.4. Использование методов ВРТ у пациенток, имеющих в анамнезе атипическую гиперплазию или рак эндометрия .....	93
3.3.5. Особенности проведения и эффективность программ ЭКО у пациенток исследуемой группы .....	94
3.3.6. Анализ течения беременностей и родоразрешения.....	100
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов .....	106
ВЫВОДЫ .....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Злокачественные новообразования являются значимой медико-социальной проблемой современного здравоохранения. В настоящее время на учете по поводу онкологических заболеваний находится более 2-х миллионов больных, что составляет 1.6 % всего населения страны. Использование новых технологий, совершенствование существующих методов лечения в онкологии, позволило значительно улучшить выживаемость при различных злокачественных заболеваниях, что повлекло за собой появление новых проблем, в частности, желание реализовать свою репродуктивную функцию.

Свидетельством этого является то, что тысячи выживших после рака – это женщины репродуктивного возраста, а среди 100 000 новых случаев гинекологических злокачественных новообразований, диагностируемых каждый год, 15-20% приходится на женщин до 40 лет [1]. В связи с современной тенденцией отсроченного деторождения, возрастает число женщин, у которых рак диагностируют раньше, чем наступает их первая беременность [2]. Достижения в области раннего выявления рака и улучшенные протоколы лечения значительно увеличили выживаемость пациенток за последние несколько лет [3].

Вместе с тем, хорошо известно гонадотоксичное воздействие на репродуктивную систему женщины лечения, проводимого по поводу онкологического заболевания. При облучении малого таза (СОД от 15 до 20 Гр) 85 % женщин становятся стерильными. Кроме того, высокодозная химиотерапия (ХТ), являющаяся компонентом комплексного лечения рака, вызывает деструкцию в ядрах клеток гранулезы, приводящую к апоптозу ооцита [4].

В этой связи, в конце 90-х годов прошлого столетия в ведущих странах мира появилось новое научно-клиническое направление, называемое «онкофертильность», которое является приоритетным на сегодняшний день и

объединяет разных специалистов, занимающихся реабилитацией репродуктивной функции у онкологических больных [5]. Оценка влияния гонадотоксичной терапии на функцию гамет закладывает фундаментальные основы для дальнейших научных изысканий в области репродукции человека, а разработка методов получения и сохранения генетического материала способствует решению не только прикладной задачи, обеспечение деторождения у лиц, перенесших онкологические заболевания, но и служит базисом для дальнейшего развития репродуктивной медицины.

В структуре онкологических заболеваний у женщин 30-59 лет рак тела матки (РТМ) составляет 5,3%, что является значительной долей среди онкологических заболеваний, при этом существенная часть больных находится в репродуктивном возрасте [6].

Если ранее у больных раком матки не было альтернативы кроме радикальной гистерэктомии, а в некоторых случаях даже пангистерэктомии, то в последнее время при IA стадии РТМ онкогинекологами успешно используется консервативная гормонотерапия, что позволяет пациенткам с данной патологией реализовать свою репродуктивную функцию после достижения стойкой ремиссии.

Разработаны схемы терапии и методы контроля за лечением. Это агонисты гонадотропин релизинг-гормона (а-ГнРГ) и ВМК Мирена, механизм действия которых заключается в создании атрофии эндометрия, ликвидации очагов атипических клеток за счет десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы и гипоэстрогении, достигаемой при назначении а-ГнРГ и локального воздействия на эндометрий левоноргестрела, прогестагена, синтезируемого ВМК. Сроки лечения составляют от 6 до 12 месяцев, состояние эндометрия контролируется при динамическом гистологическом исследовании. При достижении стойкой ремиссии пациенткам рекомендована беременность, причем, в кратчайшие сроки, учитывая высокий риск рецидивирования онкологического заболевания [7]. Но

зачастую, перед назначением консервативной терапии, онкологи не учитывают репродуктивные возможности пациентки, ее способности к беременности как самостоятельно, так и при использовании методов вспомогательной репродукции. Более того, отсутствуют в доступной литературе сведения о времени восстановления имплантационных свойств эндометрия после проведенной терапии, а именно компетентность эндометрия является необходимым условием для успешной имплантации и развития беременности.

Вместе с тем, современные вспомогательные репродуктивные технологии имеют достаточно широкий круг методик, способных обеспечить реализацию репродуктивной функции больных, используя индивидуальные подходы в зависимости от состояния репродуктивной системы пациентки и течения заболевания [8].

Таким образом, актуальность, перспективность, а также социальная значимость настоящего исследования не вызывают сомнений.

### **Степень разработанности темы исследования**

Органосохраняющая гормонотерапия эндометрия широко применяется среди женщин репродуктивного возраста и цель ее – сохранить репродуктивный орган, то есть матку, для реализации репродуктивной функции после достижения стойкой ремиссии. Однако в настоящее время не до конца изучена компетентность эндометрия после такого вида терапии, что является основополагающим фактором для достижения беременности. Не вполне изучены факторы риска, частота и время рецидивирования заболевания, не разработаны персонализированные подходы к достижению беременности в зависимости от состояния репродуктивной системы пациентки и результатов проведенного лечения онкологического процесса.

### **Цель исследовани**

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 процесса и использования программ ВРТ для достижения деторождения.

### **Задачи исследования**

1. Уточнить клинико-гормональные и лабораторные характеристики больных раком и атипической гиперплазией эндометрия и определить факторы риска, способствующие развитию онкологической патологии
2. Провести анализ характера, длительности и эффективности органосохраняющей гормонотерапии 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**

Впервые было оценено состояние репродуктивной системы женщин с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA стадии. Уточнены факторы, ассоциированные с развитием патологии эндометрия. Оценена эффективность органосохраняющей гормональной терапии. Разработаны методы реализации репродуктивной функции, показания и методики проведения программ

экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), способы сохранения репродуктивного материала для отсроченного материнства, а также разработан протокол криопереноса эмбрионов для исследуемых групп пациенток, с учетом гормонально-зависимой опухоли в анамнезе. Итогом работы явилась разработка персонифицированной тактики достижения беременности у пациенток, имеющих в анамнезе атипическую гиперплазию и рак эндометрия IA стадии.

### **Практическая значимость**

Разработана и предложена для клинической практики тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA стадии, желающих реализовать репродуктивную функцию.

### **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 овуляторным 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 (ЭКО/ПЭ).

### **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.

### **Апробация результатов**

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.

## **Глава 1. Органосохраняющее лечение и принципы реабилитации репродуктивной функции у больных с атипической гиперплазией и раком тела матки (обзор литературы)**

Рак эндометрия, или РТМ, – одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой сферы. В течение последних 3 десятилетий во всех экономически развитых странах отмечен неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия. В настоящее время частота встречаемости РТМ составляет 19,5 на 100 000 женского населения, т.е. за последние 30 лет она возросла в 3 раза. В США рак эндометрия занимает 1-е место среди онкологических заболеваний репродуктивной системы [9–12].

В нашей стране рак эндометрия занимает 2-е место среди онкологических болезней у женщин, уступая раку молочной железы [9–11, 13]. Наблюдается неуклонное увеличение числа женщин молодого возраста среди заболевших раком эндометрия [14, 15].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2016 году среди женщин РТМ занимает 9 место (4,9%). Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 8,6% [16].

Несмотря на то, что РТМ в основном встречается среди женщин в постменопаузе со средним возрастом в 61 год, в связи с нынешней тенденцией к откладыванию деторождения на более поздний срок, примерно 5% пациенток с онкологией матки – женщины репродуктивного возраста, что ставит перед онкологами и репродуктологами новые задачи – излечение заболевания и по возможности, сохранение репродуктивной функции пациенток [17].

РТМ относится к гормонально-зависимым опухолям, т.к. эндометрий чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов (Рак тела матки, клинические рекомендации – 2018г).

### **1.1. Классификация атипической гиперплазии и рака тела матки**

Выделяют два патогенетических типа РТМ [18]:

I тип (более частый). Опухоль развивается в молодом возрасте, в отличие от пациенток II патогенетического варианта, на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У больных РТМ I-ого патогенетического типа часто наблюдаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, возможны эстрогенсекретирующие опухоли яичников или синдром поликистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют благоприятный прогноз выживаемости.

II тип. Опухоли эндометрия обычно низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз. Опухоли II патогенетического типа возникают в более старшем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization – WHO), предложенной в 1994 г. и пересмотренной в 2003 г., существует четыре вида ГЭ: простая и сложная с атипией или без таковой. Необходимо отметить, что классификация нашла широкое применение в клинической практике, однако она не лишена существенных недостатков. Прежде всего это связано со значительной вариабельностью гистологических заключений – в зависимости от опыта патоморфолога, его субъективных установок при анализе гистологического материала [19]. В 2014 г. эксперты WHO внесли соответствующие изменения в классификацию опухолей женских репродуктивных органов, предварительно скорректировав терминологию и утвердив термин «эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия». Новое название позволило подчеркнуть связь ЭИН с карциномами эндометриоидного типа и несерозными видами рака [20]. Необходимо отметить, что эксперты Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG)

рекомендуют использовать термин «эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия», а не «атипическая гиперплазия», хотя результаты более поздних исследований доказали, что при атипической гиперплазии и ЭИН вероятность малигнизации в течение года сопоставима [21]. Примерно у 80% больных РТМ диагностируют эндометриоидную аденокарциному [22].

## **1.2. Этиология, патогенез и факторы риска развития атипической гиперплазии и рака эндометрия.**

У большинства пациенток РТМ носит спорадический характер. Только примерно в 5% случаев заболевание ассоциировано с наследственными синдромами, в частности с синдромом Линча [23].

В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: гиперэстрогения, ранние менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздняя менопауза, возраст старше 55 лет, применение тамоксифена [24, 25], ановуляторные циклы, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [26].

Ожирение у женщин наиболее тесно связано с развитием рака эндометрия, чем с любым другим типом рака [27]. Приблизительно 57% случаев развитие рака эндометрия в Соединенных Штатах связывают с избыточным весом и ожирением [28, 29]. Эта связь хорошо известна и соответствует корреляции, при которой частота развития рака эндометрия увеличивается с увеличением индекса массы тела (ИМТ). В метаанализе 26 исследований, проведенных Американским институтом исследований рака, при каждом увеличении на пять единиц ИМТ риск развития рака эндометрия увеличился на 50% (относительный риск [ОР], 1,50; 95%ДИ: 1,42 до 1,59) [30]. Эндометриоидный рак эндометрия является гистологическим подтипом, преимущественно связанным с ожирением; тем не менее, недавно было обнаружено, что частота более агрессивных неэндометриоидных подтипов (таких как серозные, прозрачные клетки и карцино-саркома) увеличивается с повышением ИМТ [31].

Поскольку показатели ожирения среди женщин продолжают расти, ожидается, что заболеваемость раком эндометрия возрастет [32]. Модель многомерной линейной регрессии, которая учитывает ожидаемые изменения ожирения, частоты гистерэктомии и курения табака, предсказывает, что к 2030 году заболеваемость раком эндометрия достигнет 42,13 случаев на 100 000 женщин. Это представляет собой ошеломляющее увеличение на 55% по сравнению с 2010 годом [33].

Добровольный отказ от деторождения в активном репродуктивном возрасте и бесплодие как заболевание, являются факторами повышенного риска рака эндометрия. Увеличенное количество циклов из-за отсутствия беременности увеличивает риск случайной мутации ДНК в эндометрии. Даже в нормальной эндометрии женщин в пременопаузе, у 42% имеется мутация PTEN, гена-супрессора опухоли [34]. Однако Koskas et al. обнаружили, что пациенты с бесплодием чаще достигают ремиссии основного заболевания [35]. Возможное объяснение более высокой вероятности достижения ремиссии у бесплодных женщин, особенно у пациенток с СПКЯ, заключается в том, что уровень эстрогенов в сыворотке значительно повышен, тогда как уровень прогестерона хронически снижен [36]. Как известно, эстрогены способствуют росту эндометрия и его пролиферации. Таким образом, прогестинотерапия может противодействовать митотическим эффектам эстрогенов, чем объясняется более высокая частота ремиссии. Как не парадоксально это звучит, но с одной стороны, гиперэстрогения и отсутствие прогестеронового влияния являются причинами развития патологии эндометрия, с другой, компенсация дефицита прогестерона способствует эффективной ремиссии заболевания. Другое объяснение состоит в том, что большинство женщин, имеющих нарушение менструального цикла и бесплодие, более тщательно и системно обследуются и находятся под наблюдением врачей.

Ожирение признается фактором риска развития рака эндометрия в связи с гиперэстрогенией, которая часто обнаруживается у женщин с избыточной массой тела. Однако, влияние ожирения на частоту ремиссии до конца не ясно. В одном из исследований не было выявлено различий в уровне ремиссии между женщинами, страдающими ожирением, и женщинами без ожирения [37]. В другом же сообщалось о снижении частоты ремиссии у женщин с ожирением [38]. Неоднозначность мнений специалистов о влиянии ожирения на частоту ремиссии при консервативном лечении рака эндометрия делает необходимым проведение дальнейших исследований и включение в комплексное лечение методов, способствующих коррекции эндокринно-метаболических нарушений.

Немаловажным как для диагностики, так и для определения наиболее приемлемой тактики лечения онкологического заболевания и достижения беременности в дальнейшем, безусловно, является связь начальных форм рака эндометрия с СПКЯ. Хотя многие особенности синдрома склерокистозных яичников были описаны еще в прошлом столетии (К.Ф.Славянский, 1893г), интенсивная разработка вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения началась после обобщающих работ Штейна и Левенталя в 1935,1958 годах [39].

В зависимости от критериев диагноза в настоящее время существуют несколько классификаций СПКЯ: критерии Национального института здоровья США (National Institute of Health, NIH) (1990) [40], пересмотренные в 2012 году; согласованные критерии Европейского общества репродукции (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), принятые в Роттердаме (2003) [41] и критерии Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (Androgen Excess and PCOS Society, AE-PCOS) (2006) [42]. В соответствии с критериями NIH (1990) совокупность олигоановуляции, гиперандрогемии и/или гирсутизма обозначают как «классический СПКЯ» [40]. Согласованные критерии ASRM/ESHRE (2003)



предполагают наличие любых 2-х из 3-х признаков: олигоановуляция, гиперандрогенемия и/или гирсутизм, поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [41]. Критерии AE-PCOS (2006) предусматривают обязательное наличие 2-х из 2-х признаков: гирсутизм и/или гиперандрогенемия; олигоановуляция и/или поликистозная морфология яичников [42]. Для применения критериев AE-PCOS (2006) требуется использование точных методов определения уровня андрогенов, что не всегда представляется возможным. После пересмотра критериев NIH (1990) в 2012 году было принято решение о предпочтительном использовании для постановки диагноза СПКЯ согласованных критериев ASRM/ESHRE (2003) с обязательным указанием клинических вариантов [43]. Данный подход к диагностике СПКЯ поддерживается и Endocrine Society (США).

Впервые в 1949 году Speert представил описание клинкоморфологических данных 14 пациенток больных раком эндометрия, страдавших ациклическими маточными кровотечениями и бесплодием, причем у 3 из них было отмечено сочетание рака тела матки с синдромом Штейна-Левенталя [44].

В дальнейшем отдельные наблюдения подобного сочетания у больных РТМ молодого возраста были отмечены Hertig et al. (1949), De Vere, Dempster (1953), Andrews (1960), Laszlo, Gyory (1963), Koss et al. (1964), Noci et al. (1968), но эти исследования были ограничены отсутствием контрольных групп и небольшим числом пациенток [45].

В 2018 году исследователи из Тайваня провели когортное исследование среди 8155 тайваньских женщин, в ходе которого выявилось, что у женщин имеющих СПКЯ в 17 раз выше вероятность развития рака эндометрия, нежели среди женщин, не имеющих СПКЯ. Заболеваемость раком эндометрия составила 22,6 и 1,5 на 100,000 человеко-лет в группе женщин с СПКЯ и без него, соответственно [46].

Следует особенно осветить вклад советского ученого и врача Я.В. Бохмана в исследования, посвященные диагностике и описанию патогенетических вариантов рака эндометрия. В февральском номере журнала «Гинекологическая онкология» за 1983 г. Я. В. Бохман, доктор медицинских наук Ленинградского НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, СССР (ныне Санкт-Петербург, Россия) опубликовал знаменательную статью под названием: «Два патогенетических типа рака эндометрия».

Я.В. Бохман описал «личные наблюдения» 366 пациенток в течение двадцати лет и представил «... гипотезу о том, что комплекс эндокринных и метаболических нарушений, возникающих задолго до развития карциномы эндометрия, определяют биологические особенности опухоли...». Описанная парадигма, в частности дихотомия «Тип I» против «Тип II» рака эндометрия глубоко повлияла на исследования в разных дисциплинах медицины [47].

Значительный прогресс в понимании физиологии эстрогенов произошел в 1970-х годах. Эстрон, полученный периферической ароматизацией андростендиона плазмы, был идентифицирован как основной эстроген у женщин в постменопаузе [48]. Более того, обширные исследования, проведенные Шиндлером, Эбертом и Фридрихом, продемонстрировали, что ароматизация андростендиона до эстрогена происходит в периферической жировой ткани и что производство эстрогена было значительно выше у женщин с неоплазией эндометрия по сравнению с женщинами без него [49]. Вскоре после этого было обнаружено, что ароматазная активность положительно коррелирует с общей жировой тканью тела [50]. Кроме того, в 1970-е годы повышенное внимание уделялось влиянию заместительной терапии эстрогенами на риск возникновения рака эндометрия, что способствовало пересмотру данных об эндогенном генезе гиперэстрогении и связи с этим конституциональных факторов [51].

В своем исследовании Я.В. Бохман отметил, что 82,5% наблюдаемых пациенток больных раком эндометрия имели ожирение, 69% –

гиперхолестеринемии, 60,5% – сахарный диабет и 49% пациенток страдали гипертонической болезнью. Ановуляторные циклы, бесплодие и признаки гиперэстрогении, включая гиперплазию эндометрия, также часто встречались среди исследуемых женщин. Я.В. Бохман окрестил эту группу пациенток «I патогенетический тип рака эндометрия» и подробно описал прямую связь между клиническими проявлениями и гистологическим подтипом рака. Практически у 80% пациенток, имеющих I патогенетический тип, определялась более низкая степень злокачественности по FIGO – G1 или G2, тогда как 20% имели более высокую степень злокачественности – G3. Во второй же группе пациенток, названной «II патогенетический тип рака эндометрия» были женщины, у которых гистологически определялась высокая степень злокачественности (65,7% случаев), но они не имели клинических признаков симптомокомплекса, который в настоящее время называется «метаболический синдром».

Неудивительно, что «глубокая» инвазия в миометрий встречалась в большинстве своем в случаях II патогенетического типа (65,7%), по сравнению с меньшей встречаемостью при I патогенетическом типе рака (30,4%). Кроме того, Я.В. Бохман отметил, что метастазирование в тазовые лимфатические узлы в три раза чаще встречалось среди пациенток, имеющих II патогенетический тип рака эндометрия по сравнению с I патогенетическим типом (27,8% в первом случае, и 9,4% случаев во втором).

К. Münstedt et al. и соавторы представили результаты своих исследований среди 492, 396 и 1180 больных раком эндометрия, сделав выводы о том, что гистологически более низкая степень злокачественности имеет прямую связь с наличием ожирения в этой группе пациенток [52].

Второй крупный вклад, сделанный Я.В. Бохманом был основан на 20-летнем наблюдении. У женщин в группе I патогенетического типа выживаемость была выше (85,6%) в сравнении с группой II патогенетического типа рака (58,8%), в последней группе «рецидивы и метастазирование у большинства пациенток в

первые годы после лечения». Я.В. Бохман также отметил, что десятилетняя выживаемость оставалась относительно такой же, как пятилетняя выживаемость для патогенетического типа II (55,1%), но продолжала снижаться при I патогенетическом типе до 75,9% из-за смертей от вторичных злокачественных новообразований (особенно рак груди и толстой кишки), а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Ward et al подтвердили эти наблюдения в исследовании 33 232 смертей с 1973 по 1988 годы среди женщин с раком эндометрия [53].

Риск смерти от рака эндометрия был максимально высоким в течение 5 лет после постановки диагноза, при этом возможной причиной летального исхода могли быть и сердечно-сосудистые осложнения. Кроме того, у женщин с более высокой степенью злокачественности опухоли была более высокая вероятность смерти именно от рака эндометрия, нежели в группе женщин с более низкой степенью злокачественности [53].

Данные FIGO о тысячах пациентах являются дополнительным доказательством того, что II патогенетический тип по Я.В. Бохману сопряжен с неблагоприятными прогностическими признаками, такими как неэндометриоидный гистологический подтип, более высокая степень и тяжелая стадия, что связано с меньшими показателями выживаемости по сравнению с I патогенетическим типом [54].

Исследование 1400 случаев рака эндометрия, проведенное в 2013 году National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study подтвердило, что более высокий уровень ИМТ на момент постановки диагноза увеличивает риск общей и специфической смертности вне зависимости от степени злокачественности опухоли [55].

Вскоре после публикации Я.В. Бохмана, эндометриоидная карцинома стала классифицироваться как тип I и тип II не как первоначально предполагалось по патогенетическим типам, а по гистологическому признаку. То есть I

патогенетический тип гистологически представляет собой все эндометриоидные карциномы, а II патогенетический тип – неэндометриоидные, наиболее часто встречающуюся – серозную карциному. Дальнейшие исследования на молекулярном уровне подтверждали эту концепцию, поскольку были продемонстрированы различия между эндометриоидными и серозными карциномами.

В отличие от первоначального наблюдения Я.В. Бохмана, обновленные литературные данные предполагают, что неэндометриоидный рак или рак эндометрия II патогенетического типа не полностью лишен связи с гормональными, репродуктивными и метаболическими факторами. Например исследование случай- контроль проведенное в 2016 году [56].

Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) среди 93 676 женщин в постменопаузе (271 случай I патогенетического типа рака эндометрия и 42 случая II патогенетического типа рака эндометрия) были зафиксированы большой уровень неконъюгированного эстрадиола в группе риска опухолей низкой степени злокачественности по сравнению с группой риска опухолей высокой степени злокачественности. Более того, паритет и курение сигарет – два фактора, связанные с более низким риском рака эндометрия в целом и более низким риском развития эндометриоидных и серозных опухолей эндометрия [57, 58].

Считается что оба фактора снижают риск рака эндометрия за счет снижения кумулятивных уровней циркулирующего эстрогена по сравнению с прогестероном, подразумевая что серозный рак эндометрия не имеет такого эстроген-зависимого компонента, как предполагалось ранее.

В ряде исследований, проведенных в 2015 году, были изучены новые факторы риска, включая бесплодие, метаболический синдром, использование НПВС и ВМК, а также то, как они связаны с риском развития рака эндометрия в целом, и с его типами [59–62].

Таким образом, большинство исследователей подтверждают наличие 2-х подтипов рака матки, различающихся по этиологии, факторам риска, прогнозу течения и выживаемости.

Если первый тип обнаруживается у более молодых женщин преимущественно на фоне гиперэстрогении и эндокринно-метаболических нарушений, то второй на фоне атрофических процессов в эндометрии у женщин старшего возраста. Различный патогенез патологического процесса обуславливает разные прогнозы выживаемости и по всей видимости, дифференцированный подход к лечению рака в зависимости от его патогенетического типа. Так доказано, что «гиперэстрогенный» тип рака у молодых женщин хорошо поддается терапии прогестероном, что и явилось предпосылкой использования в клинической практике органосохраняющей гормональной терапии у этой группы больных.

### **1.3. Клинические проявления и методы диагностики атипической гиперплазии и рака тела матки.**

Довольно часто начальные формы рака матки не имеют клинической симптоматики и являются находкой при проведении планового УЗ обследования или же выскабливания полости матки при подозрении на гиперплазию и полип эндометрия.

Аномальные маточные кровотечения, а также межменструальные кровяные выделения – наиболее частый ранний симптом заболевания, который в большинстве случаев является единственным клиническим проявлением начальных форм рака эндометрия [26]. Тем не менее, большинство специалистов сходятся в мнении, что в большинстве случаях начальные формы рака протекают бессимптомно и онкологическое заболевание является гистологическим диагнозом [63]. В этой связи, особое значение приобретает обследование пациенток групп риска и инструментальные методы исследования. В ряду

инструментальных методов первостепенное значение имеет УЗ исследование органов малого таза, метод широко распространенный, не инвазивный и доступный в широкой клинической практике. Подозрение на патологию эндометрия является бесспорным показанием для проведения гистероскопии и выскабливания матки с последующим гистологическим исследованием. Нельзя не отметить значение гистероскопии в диагностике, лечении и контроле за лечением патологии эндометрия. Этот хирургический, малоинвазивный и доступный метод позволяет диагностировать наличие опухоли и прицельно удалить ее. В последующем гистероскопия и биопсия эндометрия используется в контроле лечения.

Сегодня в диагностике начального РЭ реализуется стандартный алгоритм уточняющей диагностики, включающий в себя высокоинформативные методы исследования: ультразвуковое сканирование в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), гистероскопию, желательна с флюоресцентной диагностикой (ФД) и прицельной биопсией эндометрия, морфологическое исследование полученного материала. Применение ЦДК при проведении УЗИ позволяет визуализировать патологические очаги неоваскуляризации и с большей достоверностью по сравнению с режимом «серой шкалы» выявить наличие и истинную глубину инвазии в миометрий, т.е. помогает установить стадию процесса на дооперационном этапе. Несомненно, заключительным и решающим методом диагностики начального РЭ является гистологическое подтверждение гистероскопического заключения, позволяющее определить характер морфоструктурных изменений. В настоящее время онкологи от каждой женщины получают информированное согласие о планируемом лечении, что очень важно, так как пациентка непосредственно и осознанно участвует в процессе выбора лечения [7].

#### 1.4. Лечение рака матки начальных стадий

Стандартным лечением, существующим в клинической практике, является гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией с или без диссекции таза / парааортального лимфатического узла, что обеспечивает 5-летнюю выживаемость 93% – 99% пациенток [64].

Несмотря на онкологическую целесообразность и эффективность радикального оперативного лечения, для молодых женщин оперативное лечение в таком объеме оказывает негативное влияние на качество жизни, так как лишает их шанса на деторождение. В последние годы для этой специфической популяции больных разрабатываются консервативные подходы, заключающиеся в применении медикаментозных методов лечения РТМ – так называемая, самостоятельная, т.е. проводящаяся в амбулаторных условиях, гормонотерапия.

Консервативное лечение пациенток с раком эндометрия не является новым подходом, впервые оно было описано в 1959 Kistner [65]. В исследовании 6 пациенток, у которых отмечался регресс патологии эндометрия при приеме различных препаратов прогестерона при разных режимах дозирования. После этой оригинальной публикации было проведено несколько ретроспективных исследований, изучающих роль гормональной терапии при консервативном лечении эндометрия. Рамирес и др. опубликовали одно из первоначальных обзоров в 2004 году [66]. В этой статье авторы собрали данные, опубликованные с 1966 по 2003 год, всего 81 пациентка, получавшие гормональную терапию. Средний возраст пациенток составлял 30,5 лет (15-86 лет). 76% пациенток ответили на лечение. Среднее время ответа составляло 12 недель (от 4 до 60 недель). Среди тех, у которых изначально зафиксирована ремиссия, у 24% был констатирован рецидив. Среднее время до рецидива составляло 19 месяцев (от 6 до 44). У 67% пациенток с рецидивом, в конечном итоге, была проведена полная абдоминальная гистерэктомия [66].



После первых публикаций стремительно рос интерес онкологов к использованию и анализу эффективности самостоятельной гормональной терапии для лечения атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия. В публикациях представлены различные протоколы лечения, их эффективность, частота рецидивирования, восстановление фертильности, случаи успешного деторождения.

Несмотря на значительное количество опубликованных работ на данный момент нет доказательных сведений, исходя из которых можно было бы сделать достоверные выводы о приемлемости и эффективности консервативного лечения.

Самый большой систематический обзор, выполненный Gallos et al. в 2012 году, включал 34 рукописи, в которых сообщалось о 408 женщин, прошедших консервативное лечение РТМ [67]. В ходе этого метаанализа, включающего 408 женщин с аденокарциномой эндометрия и 151 пациентку имеющую атипичскую гиперплазию эндометрия было выявлено, что показатели достижения ремиссии у пациенток этих групп имеют весьма обнадеживающие результаты (76% в группе аденокарцином и 86% в группе атипичской гиперплазии эндометрия). Дополнительным обнадеживающим фактором явились показатели живорождения среди женщин с начальными формами рака эндометрия (28% в первой группе и 26% во второй). Женщины, которым проводились программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью достижения беременности, достигали достоверно лучших результатов, вне зависимости от диагноза. Тем не менее, вызывает беспокойство высокая частота рецидивирования онкологического заболевания (41% в первой группе и 26% во второй группе). Авторами были зафиксированы 20 случаев возникновения рака яичников у наблюдаемых женщин, что составило 3,6%, и следует отметить, что проводимое исследование уровня СА-125, не смотря на его необходимость, не снизило эти показатели. Также зарегистрированное прогрессирование заболевания в 10 случаях и отдаленное метастазирование в 2 из этих случаев, разумеется, подтверждает

определенный риск проводимого лечения. Авторы сообщают о 2х случаях летального исхода в наблюдаемых группах.

Учитывая высокую частоту рецидивирования после окончания лечения и потенциальный риск прогрессирования заболевания, авторы рекомендуют этим женщинам поэтапную гистерэктомию с двухсторонней сальпингоофорэктомией после реализации репродуктивной функции, а также в случае множества неудачных попыток достижения беременности или неадекватном ответе на органосохраняющее лечение. В случае достижения ремиссии после органосохраняющего лечения, авторы настоятельно рекомендуют женщинам применение программ ВРТ чтобы повысить их шансы на реализацию репродуктивной функции и избежать необходимости гистерэктомии, учитывая высокий риск рецидивирования онкологического процесса. Максимально быстрое использование программ ВРТ помогает избежать длительного эстрогенового воздействия, являющегося основным фактором риска повторного рецидивирования.

После этого обзора в 2013 году исследователи из Кореи Park J.Y. et al. опубликовали данные о 148 женщинах, которых лечили консервативно [38]. У 115 из них (77,7%) констатировали полный ответ на гормональное лечение, а у 35 пациенток (30,4%) возникло рецидивирование заболевания в течении времени наблюдения, составившего 66 месяцев. 5-летняя выживаемость без рецидивов составила 68%. Тем не менее, у 33 пациенток (22,3%), у которых не было достигнуто полного излечения на фоне органосохраняющей гормональной терапии, было произведено оперативное лечение, и ни у одной из них не возникло рецидива в течении 41 месяца наблюдения. На фоне гормонального лечения, а также на фоне рецидивов заболевания, ни у одной пациентки не было отмечено прогрессирования заболевания далее, чем IA стадии [38].

Единственным существенным фактором, который был выявлен авторами и имел связь с плохим ответом на гормональное лечение был ИМТ выше 25 кг/ м<sup>2</sup>.

Также авторами обнаружена связь высокого ИМТ с частотой рецидивирования основного заболевания (то есть при ИМТ выше  $25 \text{ кг/м}^2$ , у женщин достоверно чаще возникали рецидивы онкологического заболевания), а также с необходимостью выбирать более агрессивные методы гормонального лечения для достижения беременности. В группе пациенток, имевших беременность после органосохраняющего лечения, была отмечена более низкая частота рецидивирования. В заключение авторы отметили высокую безопасность и эффективность органосохраняющего лечения в группе женщин с начальными формами рака эндометрия. ИМТ ниже  $25 \text{ кг/м}^2$ , а также применение медроксипрогестеронацетата (в сравнении с медроксиацетатом), Поддерживающее лечение и беременность были сочетаны с более высокой вероятностью успеха в лечении начальным форм рака эндометрия [38].

Самостоятельная гормонотерапия атипической гиперплазии и начального рака эндометрия – практически единственное направление в онкогинекологии, где приоритет в мире признан за российскими учеными, в частности Я.В. Бохманом [68, 69].

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

Пионерами этого направления в нашей стране является группа специалистов МНИОИ им. П.А.Герцена под руководством проф. Е.Г. Новиковой [70]. Обзор работ специалистов показывает, что поиск оптимальных решений лечения проводился в контексте эффективности, т.е. обеспечения лечебного патоморфоза и сохранения функциональных свойств эндометрия для обеспечения

имплантационных способностей эндометрия и дальнейшего развития беременности.

За период с 1975–2003 гг. в МНИОИ гормонотерапия как самостоятельный метод лечения применялась у 125 женщин репродуктивного периода: у 56 с атипической гиперплазией эндометрия – АГЭ (дисплазия III степени) и у 69 по поводу начального РЭ (IA стадии). Средний возраст больных составил 30,5 года. Многолетний клинический опыт лечения молодых больных позволил выработать эффективную двухэтапную схему гормонального лечения [7].

Первый этап преследует цель достижение излечения онкологического заболевания, второй предусматривает коррекцию нарушенного гормонального гомеостаза для восстановления нормального овуляторного менструального цикла. На первом этапе больным молодого возраста с АГЭ вводят 12,5% раствор 17-ОПК по 500 мг в/м 3 раза в неделю в течение 2 месяцев (так называемая доза достижения эффекта – ДДЭ) – 14–15 г препарата. Затем производят забор материала эндометрия вовремя гистероскопии для оценки чувствительности опухоли по степени гормонального патоморфоза (полученный биоптат сравнивают с исходным до лечения). Если степень патоморфоза достаточно выражена, считается, что опухоль гормоночувствительна и лечение прогностически эффективно. Следующие 2 месяца больная получает по 500 мг 12,5% раствора 17-ОПК в/м 2 раза в неделю. Данный этап лечения завершается последующим еще 2-месячным введением 12,5% раствора 17-ОПК по 500 мг в/м уже 1 раз в неделю. Всего на курс лечения больная получает 23–28 г ОПК (с учетом ДДЭ). В последующих работах авторы использовали в качестве препарата прогестерона провера и депо-провера. Наиболее удобны в применении таблетированные формы типа проверы. Одна таблетка этого препарата содержит 500 мг медроксипрогестерона ацетата, таким образом дозы в схемах лечения остаются теми же.

Схема лечения больных начальными формами РЭ отличалась большей интенсивностью. 1-й этап лечения по указанной схеме длится приблизительно около года. После этого интенсивность гормонотерапии постепенно снижается таким образом, чтобы курсовая доза за год лечения составила 60–70 г ОПК. 1-й этап лечения заканчивается излечением онкологического заболевания, что должно быть подтверждено проведением гистероскопии и наличием атрофии эндометрия в соскобе матки по морфологическому заключению. Но гормональные расстройства, вызвавшие развитие опухоли, еще не устранены. Следующий этап направлен на восстановление нормальных овуляторных менструальных циклов. В течение 6 месяцев искусственно создается менструальный цикл при помощи комбинированных гормональных препаратов 1-го и 2-го поколения (типа нон-овлон, овидон, ригевидон и т.д.). Это позволяет восстановить функциональную активность эндометрия. В дальнейшем возможно осуществление реабилитации яичниковой функции по индивидуальной программе. У ряда больных овуляторные менструальные циклы восстанавливаются без медикаментозной терапии, иногда требуется индукция овуляции. При наличии синдрома склерокистозных яичников, подтвержденного эндоскопически, выполняют оперативное лечение в объеме клиновидной резекции яичников (лапаротомическим или лапароскопическим доступом). Органосохраняющее лечение следует проводить под строгим динамическим наблюдением. Эндоскопический контроль с прицельной биопсией эндометрия показан после введения ДДЭ 17-ОПК, при достижении половинных курсовых доз, а также по завершении 1-го онкологического этапа, поскольку суждение о достижении атрофии эндометрия, т.е. излеченности, является чрезвычайно ответственным моментом. Полноценная гормональная реабилитация подтверждается восстановлением фертильности пациенток. За время наблюдения у 35 женщин из 125 отмечено 40 беременностей, 24 из них закончились рождением здоровых детей, 6 – искусственными абортами, 9 – самопроизвольными выкидышами и 1 женщина на момент проведения

исследования находилась во II триместре беременности. Сроки наблюдения за представленной группой больных колебались от 2 до 25 лет. Более половины из них прослежены свыше 10 лет. При неэффективности проводимой гормонотерапии у женщин репродуктивного периода им предлагается хирургическое лечение. Представленные выше данные демонстрируют тактику и положительный опыт, разработанный специалистами МНИОИ им. Герцена.

В оригинальной статье датированной 2012 годом О.В. Новикова и соавт. опубликовали следующие результаты клинического наблюдения консервативного лечения 121 пациентки с атипической гиперплазией (АГЭ) и начальным раком эндометрия (РЭ) с сохранением фертильности. При АГЭ (n=56) в течение 6 месяцев использовали гормоносодержащую ВМК «Мирена». Эффективность лечения составила 91 %, частота рецидивов 16 %, беременности наступили у 16 % пациенток. При РЭ (n=65) гормонотерапия проводилась в течение 6 месяцев с использованием ВМК «Мирена» и а-ГнРГ препарата Золадекс. Эффективность составила 79 %, частота рецидивов 22 %, беременности наступили у 24 % пациенток. На основании собственных данных и результатов других исследований авторы обсуждают преимущества и риски самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ у женщин репродуктивного возраста.

Разработанная гормонотерапия атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и РЭ позволяли достичь излечения у 65-84 % больных, частота рецидивов составляла 18 %, у 20 % больных после излечения наступили беременности [71].

Выбор препаратов для гормонотерапии был обусловлен следующими факторами. При введении ВМК/Мирена концентрация левоноргестрела в эндометрии оказывается в 100 раз выше, чем при использовании пероральных гестагенов, при этом низкие концентрации левоноргестрела в крови обеспечивают минимальное число системных побочных эффектов. При РЭ дополнительно к введению ВМК авторы методики посчитали необходимым провести обратимое выключение функции яичников со снижением уровней

эстрогенов до постменопаузальных значений, что достигалось использованием а-ГнРГ [72].

Обобщение данных литературы позволило представить наиболее применяемые протоколы лечения молодых пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия.

Самостоятельная гормональная терапия сложной атипической гиперплазии эндометрия заключалась в сочетанном применении агониста гонадолиберина № 6 – 3,75 мг лейпрорелина ацетат депо; бусерелина депо внутримышечно или гозерелина 3,6 мг подкожно один раз в четыре недели, на фоне негормональной add-back терапии (Кальцемин адванс®, Клималанин®, Грандаксин®, Промисан®). После третьей инъекции агониста ГнРГ на фоне медикаментозной аменореи вводили ВМК, содержащую 52 мг левоноргестрела (Мирена® «Bayer Schering Pharma») с лечебной целью на срок не менее 6 месяцев. Самостоятельная гормонотерапия (СГТ) высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии заключалась в комплексном применении агониста гонадолиберина – гозерелина 3,6 мг №9 подкожно или лейпрорелина ацетат депо, бусерелина депо 3,75 мг № 9 внутримышечно один раз в четыре недели на фоне однотипной негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агонистов гонадолиберина также вводили ВМК (Мирена® «Bayer Schering Pharma») с лечебной целью на срок не менее 12 месяцев. Всем пациенткам с метаболическим синдромом в комплексное лечение включали еще и метформин (Сиофор®) в дозе 1500 мг/сутки. При комплексном обследовании пациенток в 100% случаев данных о прогрессировании заболевания за время наблюдения не получено. В шести случаях (25 %) наступила желанная спонтанная беременность, которая в пяти случаях (20,8%) закончилась срочными родами через естественные родовые пути (у 1 – рождение второго ребенка) и в одном случае (4,2%) – операцией кесарево сечение (в анамнезе рубец на матке) [72].

Анализ данных литературы показывает, что на сегодняшний день принципы назначения самостоятельной гормонотерапии при атипической гиперплазии и начальном раке эндометрия заключаются в использовании ВМК, содержащей левоноргестрел и десенситизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы а-ГнРГ. При этом методики и длительность терапии варьируются в зависимости от характера и степени выраженности процесса. Несомненные приоритеты в разработке лечения принадлежат отечественным специалистам.

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

В 2012 г. британские авторы представили мета-анализ англоязычных публикаций по самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ с 1950 г. Только 34 статьи содержали результаты лечения 5 и более пациенток. 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 %, в то же время отмечена высокая частота рецидивов заболевания при отказе от радикального лечения. По результатам мета-анализа для АГЭ этот показатель составил 26 %, для РЭ порядка 40 %. Эти данные имеют принципиальное значение при планировании органосохраняющего лечения, поскольку в случае стандартного хирургического подхода, в отличие от гормонотерапии, пациентка более чем в 95 % случаев будет излечена с минимальной вероятностью прогрессирования и смерти от рака.



В то же время, реальная возможность деторождения по данным довольно немногочисленных публикаций составила при РЭ -28% ; при АГЭ -26% [67].

В другом мета-анализе эффективность гормонотерапии оценивали на основании данных 45 исследований, включавших 391 пациентку (72 % с диагнозом РЭ). Большинство больных (74 %) получали медроксипрогестерона ацетат или мегестрола ацетат. Частота полного ответа составила 78 %, медиана времени до полного ответа – 6 месяцев. Спонтанные беременности наступили у 36 % пациенток, рецидивы установлены у 25 % больных с медианой времени до рецидива – 24 месяцев [73].

В исследовании Новиковой О.В. и соавт. при использовании нового варианта гормонотерапии эффективность лечения составила 91 % для АГЭ и 79 % для начального РЭ, что принципиально не отличается от результатов других авторов. однако установленная исследователями частота рецидивов – 16 % для АГЭ и 22 % для РЭ – оказывается существенно ниже, что можно скорее связать с относительно небольшим на сегодняшний день сроком наблюдения за пациентками, завершившими гормонотерапию. В исследовании Новиковой О.В. и соавт. рецидивы АГЭ и РЭ были выявлены в сроки от 3 до 22 месяцев, однако ранее проведенные в МНИОИ им. П.А.Герцена исследования и данные других авторов указывают на возможность возникновения рецидивов и в более поздние сроки. По данным С.Я. Максимова, рецидивы после самостоятельной гормонотерапии РЭ возникли у 10 из 24 пациенток в сроки от 4 до 12 лет [74].

В связи с этим до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о целесообразности выполнения радикальной операции после реализации пациенткой репродуктивной функции, либо, в случае рецидива показаны повторные курсы гормональной терапии. Ответ на этот вопрос пока не получен. В исследовании Perri et al. 11 пациенток с рецидивами после гормонотерапии РЭ получали повторный курс гормонотерапии и во всех случаях зарегистрирован полный ответ [75]. Среди этих больных у 3 наступили беременности, однако,

спустя 2-4 года в 5 случаях вновь установлены рецидивы. авторы делают вывод о возможности проведения повторных курсов гормонотерапии по поводу рецидивов, но указывают на высокий риск рецидивов и сопутствующий риск рака яичников.

Наиболее изученными препаратами для самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ являются пероральные гестагены, в частности медроксипрогестерона ацетат и мегестрола ацетат. Новикова О.В. и соавт. изучили возможность применения ВМК (мирена) и получили высокие показатели эффективности при существенно меньшем числе побочных эффектов, однако, частота рецидивов остается все же достаточно высокой [76]. Более того, существуют клинические ситуации, когда предпочтительно применение пероральных гестагенов (например, деформации полости матки). Это исследование является не единственным по применению внутриматочной левоноргестрелсодержащей системы, а также агонистов ГнРГ [77–79].

В нашей стране работы по самостоятельной гормонотерапии предрака и рака эндометрия проводятся в Москве, Санкт-Петербурге [80], а также в Красноярске. А.И. Пашов в 2012 г. опубликовал результаты лечения 24 пациенток с АГЭ и РЭ с использованием агонистов ГнРГ и ВМК/мирены. Длительность лечения составляла не менее 9 месяцев для АГЭ и не менее 15 месяцев для РЭ. Предложенный метод оказался эффективен у всех больных, в 6 случаях (25 %) наступили спонтанные беременности [72].

Вместе с тем, другие специалисты, в частности, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова придерживаются мнения о необходимости хирургического лечения в случае отсутствия эффекта через 3 месяца от начала лечения [74].

При определении возможности проведения самостоятельной гормонотерапии ключевым моментом диагностики является оценка глубины инвазии опухоли в миометрий, а также отсутствие вовлечения шейки матки и лимфатических узлов. на сегодняшний день наиболее точным методом

диагностики для рака эндометрия признана магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастированием.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что пациентки с диагнозом РЭ имеют повышенный риск синхронного или метасинхронного рака яичников, однако величину этого риска оценить достаточно сложно. Большинство авторов приводили цифру порядка 5 %, однако в 2005 г. появилась публикация С. Walsh и соавт., где частота синхронного рака яичников у молодых пациенток (24-45 лет), оперированных по поводу РЭ, составила 25% [81].

Впоследствии Gunderson et al. провели систематический обзор онкологических и репродуктивных исходов у женщин с атипической гиперплазией эндометрия или аденокарциномой эндометрия 1 степени, которые лечились консервативно гормональной терапией [73]. Период наблюдения продолжался с 2004 г. По 2011 годы. Авторы обнаружили 45 исследований с 391 пациентками. Средний возраст составлял 31,7 года. Варианты лечения представляли собой: медроксипрогестерон (49%), мегестрола ацетат (25%), левоноргестрел ВМК (19%), гидроксипрогестерона капроат (0,8%) и неуточненные прогестины (13,5%). Всего 344 женщины (77,7%) ответили на гормональную терапию. После при среднем периоде наблюдения 39 месяцев стойкий полный ответ был отмечен у 53,2% пациенток. Частота полного ответа была значительно выше у пациенток с гиперплазией, чем у женщин с карциномой (65,8% против 48,2%,  $p = 0,002$ ). Среднее время до полного ответа составляло 6 месяцев (диапазон от 1 до 18 месяцев). Рецидив заболевания был отмечен у 23,2% женщин с атипической гиперплазией и у 35,4% с аденокарциномой ( $p = 0,03$ ). Стойкое заболевание отмечалось у 14,4% женщин с атипической гиперплазией эндометрия и 25,4% женщин с карциномой ( $p = 0,02$ ). Недавний метаанализ провел сравнение между эффективностью лечения левоноргестрел-содержащей ВМК и пероральным циклическим медроксипрогестероном ацетатом у пациенток

с гиперплазией эндометрия с использованием рандомизированных контролируемых исследований [82].

Всего 325 пациенток были проанализированы. Авторы пришли к выводам о том, что лечение левоноргестрел-содержащей ВМК имело более высокую скорость достижения лечебного эффекта, чем циклическое назначение ацетата медроксипрогестерона у пациенток без ожирения, но такую же скорость достижения терапевтического эффекта среди женщин, страдающих ожирением.

Привлекают внимание исследования корейских специалистов, которыми разработана следующая тактика лечения атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия.

Гормональное лечение представляло пероральный прием медроксипрогестерона ацетата по 500 мг один раз в день. Кроме того, левоноргестрел-продуцирующую внутриматочную систему вводили в начале лечения. Диагностические РДВ проводили каждые 3 месяца, контроль за состоянием эндометрия осуществляли с помощью трансвагинального ультразвука и тестов СА-125 [83, 84]. ВМК меняли каждые 3 месяца после РДВ. Полная ремиссия была подтверждена, если атипичские клетки отсутствовали при гистологическом исследовании соскоба. Рецидив был диагностирован, если карцинома наблюдалась при гистологическом исследовании после достижения полной ремиссии [85]. Прогрессирование заболевания определяли согласно классификации FIGO или развитие более злокачественной формы заболевания, которое произошло во время наблюдения. Повышение дозы медроксипрогестерона ацетата до 1000 мг рассматривалось, если у пациента наблюдались персистирующие формы заболевания в течение от 6 до 9 месяцев при последующих УЗ.

С сентября 2008 г. по декабрь 2012 г. в исследование было включено 16 пациенток. Общая частота полной ремиссии составила 87,5% (14/16 пациенток); Среднее время до полной ремиссии составило  $9,8 \pm 8,9$  месяцев (от 3 до 35

месяцев). В первые 3 месяца лечения полная ремиссия наблюдалась в 25% случаев (4/16 пациенток), частичный ответ в 25% (4/16) и отсутствие изменений в 50% (8/16); случаев прогрессирования заболевания не было. Три пациентки забеременели. Средний срок наблюдения составил  $31,1 \pm 11,8$  месяца (диапазон от 16 до 50 месяцев), осложнений, связанных с лечением, не было.

Позже эта же группа исследователей из Кореи провела анализ эффективности лечения начальных форм рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста МПА и левоноргестрел-содержащей ВМК в течение 6 месяцев, и представила следующие результаты [86]. В исследование было включено 44 пациентки, 9 из которых отказались от участия. 35 пациенткам была проведена органосохраняющая терапия рака эндометрия Медроксипрогестеронацетатом в дозе 500 мг в день и левоноргестрел-содержащей ВМК. Частота полного ответа через 6 месяцев составила 37,1% (13/35). Частичный ответ был получен в 25,7% случаев (9/35). Случаев прогрессирования заболевания и осложнений, связанных с лечением, не было. Учитывая короткий период проведения терапии, авторы сделали вывод о возможно большей эффективности лечения при терапии проводимой в течение 9 и/или 12 месяцев. Тем не менее, этот способ лечения был рассмотрен исследователями как возможный для женщин репродуктивного возраста, желающих в дальнейшем реализовать свою репродуктивную функцию.

Резюмируя результаты работ, посвященных самостоятельной гормонотерапии атипической гиперплазии и начального рака эндометрия, складывается впечатление, что наиболее употребляемой схемой лечения является назначение левоноргестрелсодержащего контрацептива и а-ГнРГ, при проведении лечения в течении 6 месяцев.

Большинство авторов диагностируют достижение состояния лечебного патоморфоза в эндометрии, что свидетельствует о ремиссии заболевания.

Лечебный патоморфоз – это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения (Я.Л. Раппопорт, 1962 г.; Е.Ф. Лушников, 1977 г.; Н.А. Краевский, 1976 г.) [87].

Различные подходы к классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени морфологических изменений были предприняты как отечественными, так и зарубежными авторами. В России основные положения изложены в работах Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), Н.А. Краевского (1977). В Великобритании патологоанатомы используют классификацию I.D. Miller и S. Payne (1999), а во Франции конкурируют классификации В. Chevallier (1993) и D.M. Sataloff (1995). Также известны работы S. Akashi-Tanaka et al. (1996), А.Н. Honkoop et al. (1998), Н.М. Kuerer et al. (1998), I.C. Smith et al. (2000).

Согласно классификации Е.Ф. Лушниковой выделены 4 степени лечебного патоморфоза:

- I степень – изменения на молекулярном и субклеточном уровне. В тканях, окружающих опухолевые комплексы, изменения не выражены;
- II степень – повреждение в основном паренхиматозных элементов опухоли (дистрофические и некробиотические изменения клеток опухоли, нарушения деления клеток с появлением гигантских форм). В строме опухоли – сосудистые изменения, активация клеток соединительной ткани;
- III степень – нарушение типичной структуры опухоли в результате массовой гибели опухолевых клеток (поля некроза, выраженные сосудистые расстройства, разрастание соединительной ткани). Сохраняются устойчивые к терапии популяции опухолевых клеток без грубых повреждений, которые в дальнейшем могут приводить к развитию рецидива опухоли. Большое число «лучевых гигантов». В окружающих тканях – атрофические и дистрофические изменения;

- IV степень – замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях – атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

Как видно из представленной классификации полный патоморфоз – это атрофические, дистрофические и склеротические изменения в эндометрии, т.е. повреждение и уничтожение функционального эндометрия. Закономерно возникает вопрос, как в такой эндометрии может произойти имплантация и полноценное развитие беременности? Когда восстанавливается компетентный эндометрий и не совпадает ли восстановление его функциональной активности с рецидивом заболевания? Можно ли совместить уничтожение атипических клеток и сохранение функционального эндометрия? Ответов на эти вопросы пока нет, что предопределяет необходимость дальнейших исследований.

Представленные публикации отражают новизну проблемы как отдельного направления онкологии с одной стороны, с другой, растущую потребность в развитии этого направления и, следовательно, подтверждают необходимость получения дополнительной информации и проведении новых исследований. Основной целью консервативного лечения является сохранение матки для последующего деторождения. Многие вопросы методик проведения самостоятельной гормональной терапии, частоты рецидивирования онкологического процесса после ее завершения, способов быстрого достижения беременности далеки от окончательного решения, что явилось обоснованием для проведения настоящего исследования.

### **1.5. Начальные формы рака матки и беременность**

В 2017 году Wei J и соавт. в своем метаанализе провели поиск опубликованной литературы с использованием данных Medline, Cochrane, EMBASE и Google Scholar до 3 января 2017 года среди публикаций, относящихся к органосохраняющему лечению начальным форм рака эндометрия с целью

сравнения исходов лечения онкологического заболевания, а также реализации репродуктивной функции [88]. Первичной конечной точкой явилась частота встречаемости полного ответа на лечение онкологического заболевания, а вторичной – частота неполного ответа, частота беременностей, наступивших среди исследуемой группы женщин, а также частота живорождений.

Двадцать восемь исследований, в которых участвовало 1038 женщин с аденокарциномой и атипической гиперплазией эндометрия были включены в группу исследования. Частота полного ответа на лечение среди женщин, принимающих прогестин в качестве лечения онкологического заболевания, составила 71%. Анализ исходов лечения бесплодия в этой группе пациенток показал, что беременность наступила у 34% женщин, однако только у 20% родились дети. Общий процент полного ответа среди женщин, применяющих ВМК составил 76%, а показатель неполного ответа на лечение составил 9%. Частота наступления беременности в этой группе составила 18%, в то время как роды состоялись у 14% женщин. Среди женщин, получающих как прогестин, так и ВМК показатель полного ответа на лечение составил 87%. Среди них частота наступления беременности составила 40%, у 35% из которых состоялись роды. Публикаций об исходах репродуктивной функции среди женщин с неполным ответом на лечение не было найдено [88].

Указанные публикации отражают новизну проблемы как отдельного направления онкологии с одной стороны, с другой, растущую потребность в развитии этого направления и, следовательно, подтверждают необходимость получения дополнительной информации об эффективности и безопасности консервативного лечения этой группы больных и о успехах достижения беременности и рождения здоровых детей, исходя из того, что основной целью консервативного лечения является сохранение матки для последующего деторождения. В этой связи нельзя не отметить работы отечественных врачей и



ученых, внесших значительный вклад в разработку методов самостоятельной гормонотерапии при лечении рака эндометрия.

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о целесообразности выполнения радикальной операции после реализации пациенткой репродуктивной функции, либо, в случае рецидива, показаны повторные курсы гормональной терапии. Ответ на этот вопрос пока не получен. В исследовании Perri et al. 11 пациенток с рецидивами после гормонотерапии РЭ получали повторный курс гормонотерапии и во всех случаях зарегистрирован полный ответ [75]. Среди этих больных у 3 наступили беременности, однако, спустя 2-4 года в 5 случаях вновь установлены рецидивы. авторы делают вывод о возможности проведения повторных курсов гормонотерапии по поводу рецидивов, но указывают на высокий риск рецидивов и сопутствующий риск рака яичников.

Проведение самостоятельной гормонотерапии при АГЭ и раке эндометрия преследует цель обеспечить деторождение у женщин, заинтересованных в реализации репродуктивной функции, хотя частота наступления беременности невелика, в пределах 25% по данным специалистов, изучающих этот вопрос. Сопоставима и даже выше частота рецидивов. В этой связи онкологи рекомендуют использовать методы ВРТ для скорейшей реализации фертильности, однако, и здесь возникают вопросы о безопасности методов ЭКО, предполагающих гормональную стимуляцию яичников.

#### **1.6. Методы ВРТ после завершения лечения атипической гиперплазии и рака эндометрия.**

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 начале 2013 г [89]. 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.

В другом исследовании (Kim M.J. et al, 2019) женщинам со средним возрастом 34 года (от 26 до 41 года) было произведено 49 переносов эмбрионов в среднем в течение 2 месяцев после последней терапии прогестинами. Частота клинической беременности на перенос составила 26,5%, частота имплантации составила 16,7%, а коэффициент живорождения – 14,3%. Кумулятивный уровень клинической беременности составил 50% (11/22), что привело к 6 живорождениям (27,3%) в течение 3 циклов переноса эмбриона. Средняя толщина эндометрия в день инъекции хорионического гонадотропина человека в 34 новых циклах составляла 9,0 мм (диапазон 4-10 мм) у живорожденных, 7,5 мм (диапазон 6-9 мм) у выкидышей и 6,0 мм (диапазон 4–15 мм) при отсутствии беременности. В течение среднего периода наблюдения после лечения рака, составляющего 41 месяц (диапазон 9–150 месяцев) 6 (27,3%) женщинам была выполнена окончательная гистерэктомия по поводу рецидива аденокарциномы эндометрия. Это исследование показало приемлемую совокупную частоту наступления беременности после процедуры ЭКО у пациенток с начальной стадией рака эндометрия, получавших консервативное лечение. Учитывая высокую частоту рецидивов, очень важно, чтобы эти пациенты были под тщательным наблюдением после циклов ЭКО [90].

Исследователи из Тайваня провели обзор литературы среди беременностей в группе женщин после органосохраняющего лечения рака эндометрия. Пациенты с раком эндометрия на ранней стадии были идентифицированы с помощью реестра опухолей в Chang Gung Memorial Hospital в период с 1990 по 2005 год и с помощью поиска MEDLINE. Беременности после программ ВРТ и беременности

после циклов КИО с ВМИ, были обозначены как Группа 1 и Группа 2 соответственно [91].

Результаты: пять живорождений у трех пациенток с двумя беременностями двойней. Если добавить 47 женщин, найденных с помощью MEDLINE, то было зарегистрировано 65 родов с 77 случаями живорождения. В группах 1 и 2 было 15 и 50 родов соответственно. В группе 1 было 23 живорождения, в том числе четыре пары близнецов и две пары тройняшек, тогда как в группе 2 было зарегистрировано 54 живорождения двумя парами близнецов и одна пара тройняшек ( $p = 0,003$ ). Было отмечено семь преждевременных родов в 1-й группе и 3 – во 2-й ( $p = 0,001$ ). Частота кесарева сечения составила 93,3% против 22,0% ( $p < 0,001$ ) в группах 1 и 2 соответственно. Вызванная беременностью гипертензия и гестационный сахарный диабет были значимыми между двумя группами ( $p = 0,035$ ). Одна мать умерла от болезни после родов. О неонатальной заболеваемости не сообщалось. Авторы опубликовали следующие выводы: женщинам, прошедшим консервативное лечение рака эндометрия на ранней стадии, вспомогательные репродуктивные технологии позволили выбрать запланированное зачатие у женщин с недостаточной фертильностью или хронической ановуляцией [91].

Полученные результаты свидетельствуют о возможности и обоснованности использования ВРТ после консервативного лечения АГЭ и РЭ. В нашей стране до недавнего времени существовали административные препятствия 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 г. 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. Новый 803Н приказ МЗ РФ от 30.06 2020 г. делает направление сохранения репродуктивной функции онкологических больных легитимным, т.к. в нем добавлен пункт о возможности проведения предварительного забора и криоконсервации репродуктивного материала у онкологических больных для отсроченного деторождения. Тем не менее, существует явный дефицит нормативных документов и обоснованных клинических рекомендаций, регламентирующих работу в этой области [91].

Таким образом, метод самостоятельной гормонотерапии АГЭ и начального РЭ обладает существенными преимуществами перед традиционным хирургическим лечением, поскольку позволяет добиться излечения у большинства больных и представляет молодым женщинам реальный шанс родить ребенка. В то же время, использование гормонотерапии сопряжено с высокой частотой рецидивов, а также повышенным риском развития злокачественных опухолей яичников. Для достижения беременностей после излечения АГЭ и РЭ, как правило, необходимо применение вспомогательных репродуктивных технологий, однако их безопасность пока недостаточно изучена. Можно надеяться, что проведение дальнейших исследований и анализ отдаленных результатов будут способствовать сокращению рисков самостоятельной гормонотерапии и улучшению как чисто онкологических, так и «репродуктивных» результатов лечения [91].

Как было сказано выше, в литературе представлено достаточное количество беременностей и живорождения среди женщин с аденокарциномой эндометрия и атипической гиперплазией, однако в большинстве случаев рецидивы не наблюдались, и беременность была достигнута посредством экстракорпорального оплодотворения, которое обычно повышает уровень эстрадиола в сыворотке крови и может привести к рецидиву рака эндометрия.

Анализируя причины достаточно низкой частоты наступления беременности как самостоятельно, так и при использовании методов вспомогательной репродукции, можно перечислить ряд факторов, которые могут быть сопряжены с негативным исходом. Это значительная доля больных, имеющих СПКЯ, метаболический синдром, избыточный вес. Но нельзя не остановиться на том противоречивом факте, что достижение полного противоопухолевого патоморфоза, к чему стремятся онкологи, проводя лечение, приводит к уничтожению и функционального эндометрия, что в сочетании с неоднократными выскабливаниями матки, может способствовать формированию маточной формы бесплодия.

Представленные публикации отражают новизну проблемы как отдельного направления онкологии с одной стороны, с другой, растущую потребность в развитии этого направления и, следовательно, подтверждают необходимость получения дополнительной информации и проведении новых исследований. Основной целью консервативного лечения является сохранение матки для последующего деторождения. Многие вопросы методик проведения самостоятельной гормональной терапии, частоты рецидивирования онкологического процесса после ее завершения, способов быстрого достижения беременности далеки от окончательного решения, что явилось обоснованием для проведения настоящего исследования.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материал исследования**

Научно-исследовательскую работу проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Набор пациенток осуществляли на базе Отделения Инновационной онкологии и гинекологии, лечение пациенток проводили на базе Научно-образовательного центра вспомогательных репродуктивных технологий с клиническим отделением

имени Фредерика Паулсена (руководитель д.м.н., профессор Т.А. Назаренко.). Пациенты, имеющие диагноз атипическая гиперплазия или рак эндометрия IA стадии, направлялись онкогинекологами для решения вопроса о возможности реализации репродуктивной функции.

Всего обследовано 150 женщин репродуктивного возраста от 23 до 42 лет с начальными формами рака эндометрия (аденокарцинома эндометрия IA стадии и атипическая гиперплазия эндометрия). Междисциплинарным консилиумом Центра составлено добровольное информированное согласие на участие в исследовании с целью достижения беременности после констатации ремиссии онкологического заболевания. Исследование было одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (протокол №1298). Согласно приказу Минздрава России №107 н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению", все пациенты были обследованы перед началом протокола ВРТ.

### **Дизайн исследования**

Проведено проспективное когортное исследование, дизайн которого представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования. ГТ –гормонотерапия.

На 1-м этапе были изучены клинико-лабораторные характеристики пациенток, направленных онкологами для проведения программ ВРТ. В работе были использованы общепринятые клинико-лабораторные и специальные иммуногистохимические методы исследования. Завершением этого этапа работы явилось определение факторов риска, предрасполагающих к формированию гиперпластических процессов эндометрия.

На 2-м этапе оценивали проведенное лечение онкологического заболевания с использованием левоноргестрел-содержащей ВМК селективно или в сочетании с а-ГнРГ. Через 3 и 6 месяцев лечения проведена оценка лечения в зависимости от характера процесса – атипичская гиперплазия или рак эндометрия IA стадии, наличия/отсутствия клинико-метаболических нарушений.

3-ий этап: выбор и проведение протокола контролируемой стимуляции яичников в рамках программ ЭКО с последующей криоконсервацией биологического материала (ооциты/эмбрионы). Пациентам, в группе ремиссии онкологического заболевания проводили циклы ЭКО с переносом эмбрионов, с последующей оценкой исходов (достижение, течение беременности и исходы беременности). Всем группам пациенток оценивали репродуктивные исходы циклов стимуляции (качество и количество полученных ооцитов/эмбрионов).

На 4-м этапе работы был сформирован алгоритм ведения больных с атипичской гиперплазией и начальным раком эндометрия с учетом перспектив излечения и риском рецидивирования заболевания

Заключительным этапом являлась разработка модифицированных программ ВРТ, способствующих достижению беременности у больных атипичской гиперплазией и раком эндометрия IA стадии. Определены оптимальные показания для предварительной криоконсервации репродуктивного материала, возможности самостоятельной беременности, необходимости проведения программ ЭКО с использованием модифицированной тактики.

## **2.2. Группы пациенток**

Для решения 1-ой задачи исследования пациентки, направленные онкологами для решения вопроса о методах реабилитации репродуктивной функции, были поделены на 2 группы в зависимости от результата гистологического исследования биоптата эндометрия.



Первую группу (I) составили женщины, имеющие атипическую гиперплазию эндометрия (n=78), вторую группу (II) составили женщины, имеющую аденокарциному эндометрия Grade I (n=72).

В процессе проведения исследования, в зависимости от решаемых задач, в каждой группе были определены подгруппы больных с наличием/отсутствием эндокринно-метаболических нарушений, протоколов лечения онкологического заболевания, способов достижения беременности.

Степень дифференцировки опухоли или гистологическая степень злокачественности (Grade, G) определяли с помощью Ноттингемской комбинированной классификации (Nottingham Prognostic Index, система градирования Scarff-Bloom-Richardson в модификации Elston-Ellis), которая была одобрена Коллегией американских Патологоанатомов и Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ).

Учитывая критерии невключения в исследование, 4 пациентки возрастом старше 42 лет, а также 8 пациенток, имеющих инвазию опухолевой ткани в миометрий (2 из них имели метастазы в другие органы и ткани), были исключены из исследования.

Дальнейшее обследование и лечение было проведено 150 пациенткам.

Программы стимуляции яичников для предварительного забора и криоконсервации ооцитов/эмбрионов проведены у 47 пациенток. Программы ЭКО, направленные на достижение беременности с переносом полученных эмбрионов у 85 женщин. Использовали общепринятые протоколы стимуляции с ант-ГнРГ, также модифицированные протоколы в зависимости от конкретной клинической ситуации и состояния овариального резерва. У 18 пациенток наступила самостоятельная беременность после завершения гормонотерапии онкологического заболевания.

Анализ течения и исходов беременности был проведен у 47 женщин.

### 2.3. Конечные точки

Первичная конечная точка:

- возраст;
- ИМТ;
- характеристики онкологического заболевания
- gravidарность;
- паритет;
- наличие бесплодия
- гинекологические заболевания;
- овариальный резерв (количество антральных фолликулов – КАФ, уровень антимюллера гормона – АМГ, уровень фолликулостимулирующего гормона – ФСГ);
- протокол овариальной стимуляции;

Анализируемые исходы программ ВРТ:

- число полученных ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), частота встречаемости наиболее распространенных ооцитарных дисморфизмов, зигот, бластоцист и бластоцист отличного качества по Гарднеру.

### 2.4. Критерии включения в исследование

Критериями включения в исследование явились:

- Возраст пациенток от 25 до 42 лет
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании, составленное и одобренное междисциплинарным консилиумом Центра
- Гистологическое исследование эндометрия на момент вступления в программы ВРТ – при программах ВРТ, направленных на достижение

беременности – 2-4 степень лечебного патоморфоза, либо полный лечебный патоморфоз

- Гормонотерапия атипической гиперплазии или рака эндометрия IA стадии
- Заключение онкогинеколога о возможности реализации репродуктивной функции

Критерии исключения:

- Крайне сниженные показатели овариального резерва и 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 фолликулов.

## 2.5. Методы исследования

На основании диагноза, установленного при помощи стандартных методов диагностики, прописанных в клинических рекомендациях по лечению злокачественных опухолей Российским обществом клинических онкологов (RUSSCO, 2018-2019 гг.) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO, 2015-2017 гг.), подтвержденного гистологически, специалистами онкологами и гинекологами в рамках междисциплинарного консилиума на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ принимали консультативное решение о возможности применения программ ВРТ. Детально оценивали онкологические и репродуктивные характеристики пациенток, характер проведенного/предстоящего лечения, состояние эндометрия, риски осложнений при проведении программ ВРТ.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «о порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» в рамках подготовки к стимуляции функции яичников проводили предварительное обследование с использованием как общеклинических так и специальных методов.

### **Клинико-anamnestические и лабораторные характеристики пациенток**

Опрос больной начинали с выяснения жалоб, приведших пациентку к врачу и анамнестических данные (когда началось заболевание, какие проводились исследования, их результаты, какое проводилось лечение и какова его эффективность).

Выясняли возраст менархе, период становления менструального цикла, характер, длительность, цикличность менструаций, когда появились нарушения менструального цикла, тип нарушений менструального цикла, терапию, переносимость препаратов. Изучали анамнестические данные пациенток, наличие у ближайших родственников нарушений менструального цикла, гиперпластических процессов эндометрия.

Оценивали фенотипические характеристики пациенток: рост, вес, ИМТ, характер распределения подкожно-жировой клетчатки, гирсутизм. Исследовали уровень АД, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа по результатам представленной медицинской документации. Проводили УЗ исследование органов малого таза, фиксируя размеры и структуру матки, толщину и структуру эндометрия, размер и структуру яичников. Оценивали состояние овариального резерва по уровням АМГ и числу антральных фолликулов.

### **Контролируемая стимуляция овуляции и трансвагинальная пункция фолликулов**

Ультразвуковой мониторинг в рамках программы ЭКО проводили на 1-2, 5, 7-8 и 10-12 день стимуляции. Оценивали динамику роста фолликулов, толщину и

структуру эндометрия. Корректировали дозы вводимых гонадотропинов, определяли день введения ант-ГнРГ и триггера овуляции. В качестве гонадотропинов использовали препараты рекомбинантного ФСГ (рФСГ), человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) или их комбинацию. В зависимости от клинической ситуации использовали модифицированные протоколы с назначением антиэстрогенов. В случае возникновения риска развития СГЯ проводили замену триггера овуляции.

Трансвагинальную пункцию яичников проводили стандартно через 36 часов после введения триггера овуляции под внутривенной анестезией, с соответствующими эмбриологическими пособиями.

В аспирированной фолликулярной жидкости осуществляли поиск ооцит-кумулясных комплексов (ОКК). После предварительной инкубации и обработки ооцитов энзимным и механическим методами оценивали степень зрелости клеток. В соответствии с критериями оценки ооциты были поделены на соответствующие группы:

- GV (germinal vesicle) – в ооците визуализируется ядро, полярное тельце отсутствует;
- МI (ооцит на стадии метафазы мейоза I) – в ооците отсутствует и ядро, и полярное тельце;
- МII (ооцит на стадии II мейотического деления) – в перивителлиновом пространстве визуализируется полярное тельце.

После оценки степени зрелости ооцитов эмбриологи проводили морфологическую оценку ооцитов и оценивали наличие дисморфизмов.

Оплодотворение ооцитов проводили путем ЭКО при нормозооспермии или посредством интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) при патозооспермии I-II степени.

Морфологическую оценку качества бластоцист производили на основании классификации эмбрионов, разработанной Gardner D.K. и Schoolcraft W.B. в 1999 году, которая учитывает размеры бластоцисты, степень «вылупления» (hatching), а также выраженность клеток внутренней клеточной массы и трофэктодермы.

### **Специальные методы исследования**

Гормональные методы исследования.

Всем пациенткам проведено исследование состояния овариального резерва на 2-3 день менструального цикла с определением концентраций ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, АМГ, тестостерона, 17ОП, ДГА-С в плазме крови. Исследования проводили с помощью радио иммунологического метода с использованием наборов тест-системы, прошедших государственную регистрацию в МЗ РФ фирмы «Hoffman la Roshe Ltd» (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas Core этой же фирмы, а также гемолюминисцентный тест систем фирмы DPC (США) на автоматическом анализаторе «Immulite» (США). Концентрацию гормонов в плазме крови выражали в системе СИ.

Измерение АМГ проводили методом ИФА. Значение АМГ менее 1,0 нг/мл расценивали как низкий овариальный резерв, от 1,5 до 2,5 – как нормальный и более 2,5 – высокий овариальный резерв.

Исследования проведены в клиничко-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией Иванец Т.Ю.) иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе Architect plus c8000 (Abbott, США) и Ortho Clinical Diagnostics (Johnson & Johnson, США).

### **Гистологическое исследование биоптатов эндометрия**

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проводили в отделении онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующая отделением, к.м.н. Кометова В.В.

Биоптаты получали при гистероскопии и отдельном диагностическом выскабливании, проводимом в отделении инновационной онкологии и гинекологии, руководитель отделения к.м.н. Хабас Г.Н.

Гистологическое тестирование эндометрия проводили исходно для подтверждения диагноза, через 3 месяца лечения для контроля за ходом лечения, через 6 месяцев лечения для констатации излечения или отсутствия такового.

Морфологическими критериями излечения являлось отсутствие атипических клеток и состояние противоопухолевого патоморфоза. Согласно классификации Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка выделены 4 степени лечебного патоморфоза:

I степень лечебного патоморфоза – появляются начальные изменения, свидетельствующие о гормональном воздействии, в виде признаков секреторной активности клеток, эозинофильноклеточной метаплазии, вызревания структур атипической железистой гиперплазии и аденокарциномы. Могут быть небольшие очаги децидуализации цитогенной стромы.

II степень лечебного патоморфоза – отмечается сохранение структур атипической железистой гиперплазии или рака с наличием в них признаков гормонального воздействия и вызревания. Наряду с этими структурами примерно в равном соотношении выявляются участки децидуоподобного метаморфоза стромы и атрофии желез.

III степень лечебного патоморфоза – обнаруживаются лишь единичные очаги атипической железистой гиперплазии с понижением степени дисплазии или без нее, нередко с выраженной эозинофильной или морулоподобной метаплазией, обширные участки с децидуоподобным метаморфозом стромы и атрофией эпителия желез.

IV степень лечебного патоморфоза – выраженная атрофия эпителия немногочисленных желез и децидуоподобная реакция и/или фиброз цитогенной

стромы, отсутствие резидуальных очагов атипичской гиперплазии или аденокарциномы эндометрия.

Иммуногистохимические реакции проводили на депарафинированных срезах толщиной 4-5 мкм по общепринятым протоколам (DAKO protocols). Определяли Estrogen Receptor, Progesterone Receptor и отношение рецепторов прогестерона к эстрогеновым рецепторам. Использовали иммуногистохимическое исследование с антителами к: PR (1E2, Roche-Ventana), ER (SP1, Roche-Ventana).

Результаты исследования оценивали в баллах:

PR – 10 баллов (рецепторы к прогестерону обнаружены во всех 100% клетках эндометрия);

ER – 10 баллов (рецепторы к эстрадиолу обнаружены во всех 100% клетках эндометрия).

Нормальными считали следующие результаты:

Коэффициент рецептивности эндометрия по соотношению PR/ER = 2,0.

### **Статистическая обработка данных**

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. Параметрические данные представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t-test. Непараметрические данные представлены как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



## **ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.**

### **3.1. Клинико-анамнестические, лабораторные и фенотипические характеристики исследуемых пациенток**

Для выполнения первой задачи был проведен анализ анамнестических, клинико-лабораторных и фенотипических показателей 150 пациенток, направленных онкологом с диагнозом атипичская гиперплазия эндометрия и рак эндометрия IA стадии. Диагноз был установлен на основании гистологического исследования биоптата эндометрия, полученного во время отдельного диагностического выскабливания и гистероскопии в отделении инновационной онкогинекологии на базе Центра (заведующий отделением Хабас Г.Н.). При наличии стекол у пациенток, которым проводилось оперативное вмешательство в других лечебных учреждениях, консультативно пересматривали стекла и выносили заключение.

Для верификации степени выраженности процесса проводилось дообследование пациенток, которое представляло собой в первую очередь экспертное УЗИ с доплерометрией, а также обязательное МРТ-исследование органов малого таза с определением степени инвазии опухолевого процесса в толщу миометрия, либо ее отсутствие. При необходимости, на усмотрение лечащего врача-онкогинеколога, проводилось повторное оперативное вмешательство в объеме гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания.

Вышеописанные исследования позволили разделить пациенток на 2 группы. I группу составили 72 женщины с подтвержденным диагнозом рак эндометрия IA стадии, II группу составили 78 женщин с атипичской гиперплазией эндометрия.

Исходя из того, что атипичская гиперплазия эндометрия рассматривается как предраковое состояние, а рак эндометрия IA стадии относятся к начальным

формам рака эндометрия, клинико-anamнестические характеристики пациенток исследовались в общей группе (150 больных).

Сложность первичной диагностики рака эндометрия IA стадии и атипической гиперплазии эндометрия заключается в том, что, клиническая манифестация заболевания не имеет четких проявлений. Зачастую диагноз устанавливается при плановом УЗИ, либо в рамках обследования пациенток по поводу бесплодия.

В настоящем исследовании у 89% женщин (134) патология эндометрия была обнаружена во время ультразвукового обследования в рамках диспансерного наблюдения, то есть она явилась случайной находкой. У 36% исследованных женщин (54) патология эндометрия была обнаружена во время обследования по месту жительства по поводу бесплодия. У 40 женщин бесплодие было первичное, у 14 – вторичное. Во время УЗИ этих женщин патология эндометрия диагностирована как полип, либо гиперплазии эндометрия. При последующем гистологическом исследовании диагностировано наличие атипических клеток.

Среди обследованных пациенток имелся также небольшой процент женщин – 11% (16) у которых манифестация заболевания была сопряжена с аномальным или ациклическим маточным кровотечением. В основном пациентки обращались с жалобами на кровотечения на фоне олигоаменореи, не прекращающиеся в течение 10-12 дней.

Таким образом, клинические проявления заболевания наблюдались в I группе у 24%, и у 45% во II группы пациенток.

Еще в 1989г. Я.В. Бохман описал клинико-anamнестические характеристики пациенток, имеющих I патогенетический тип рака эндометрия – это женщины, имеющие выраженные эндокринно-метаболические нарушения.

В настоящем исследовании была проведена оценка основныхanamнестических, фенотипических, клинико-лабораторных характеристик

исследуемых групп больных. Эти данные представлены в серии таблиц и гистограмм. Антропометрические данные пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1

## Антропометрические данные пациенток

	Атипичическая гиперплазия эндометрия (n=78)	Рак эндометрия IA стадии (n=72)	p
Возраст	35 (33 – 40)	35 (33 – 38)	0,515
Рост, м	1,68 (1,64 – 1,72)	1,67 (1,65; 1,70)	0,818
Вес, кг	65 (62 – 86)	75,5 (66,5 – 89)	0,086
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5 (21,4 – 30,5)	27,2 (23,5 - 32,3)	0,064
Менархе	12 (12 – 13)	12 (11 – 13)	0,952

Сравнение медиан количественных показателей в группах, таких как возраст, возраст менархе, ИМТ не выявило достоверных отличий между группами. Следует отметить, что большинство пациенток относились к периоду активного репродуктивного возраста, вместе с тем, 76% из них не имели детей, что делает задачу сохранения репродуктивной функции для этой группы пациенток весьма актуальной.

Анализ данных, представленных в таблице 2, показывает, что наиболее частой гинекологической патологией явилась миома матки, которая зарегистрирована 25,6% женщин (20 пациенток) с атипичической гиперплазией и у 54,2% больных (39 пациенток) РТМ, что не превышает популяционную форму, а только подчеркивает общеизвестный факт, что миома является самой распространенной патологией. Поликистозные яичники диагностированы у 21 больных (26,9%) I группы и у 36 (50,0%) больных II группы. В то время как ациклические маточные кровотечения, как патогномичный клинический

симптом патологии эндометрия, диагностированы лишь у 7% больных, что еще раз подчеркивает бессимптомность течения заболевания на ранних этапах.

Таблица 2

Частота выявления гинекологических и эндокринно- метаболических заболеваний

	Атипическая гиперплазия эндометрия (n=78)	Рак эндометрия IA стадии (n=72)	p
Миома матки	20 (25,6%)	39 (54,2%)	<b>0,001</b>
Поликистозные яичники (по данным УЗИ)	21 (26,9%)	36 (50,0%)	<b>0,003</b>
Избыточная масса тела	48 (61,5%)	48 (66,7%)	0,315
Артериальная гипертензия	23 (29,5%)	28 (38,9%)	0,149
Сахарный диабет 2-го типа	4 (5,1%)	15 (20,8%)	<b>0,004</b>
Гиперинсулинемия	4 (5,1%)	15 (20,8%)	<b>0,004</b>
Инсулинорезистентность	10 (12,8%)	17 (23,6%)	0,066
Гирсутизм	13 (16,7%)	22 (30,6%)	<b>0,034</b>
Гиперандрогения	8 (10,3%)	16 (22,2%)	<b>0,038</b>
Нарушение менструального цикла	54 (69,2%)	52 (72,2%)	0,412

В то же время, обращает на себя внимание широкий спектр и высокая частота встречаемости эндокринных и метаболических нарушений у пациенток. Это нарушение жирового обмена, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет второго типа, артериальная гипертензия, гирсутизм и гиперандрогения. Указанные эндокринно-метаболические нарушения у части больных сочетались с олиго-аменореей и поликистозными яичниками. При этом,

миома матки, сахарный диабет и гиперинсулинемия достоверно чаще зарегистрированы у больных раком матки.

Сопряженность патологии эндометрия с эндокринно-метаболическими нарушениями способствовало более скрупулезному изучению указанных симптомов с целью формирования симптомокомплексов, являющихся факторами риска развития атипической гиперплазии и рака эндометрия. На серии гистограмм представлен сравнительный анализ наиболее часто встречающихся симптомов у пациенток 2-х исследуемых групп.

Частота встречаемости избыточной массы тела не различалась в группах, составив 61,5% больных и 66,7%, соответственно. Из них 41,0% больных с атипической гиперплазией эндометрия и 54,2% больных с раком матки имели типичный висцеральный тип ожирения.

В тоже время, такое серьезное заболевание, как сахарный диабет 2-го типа выявлен у 4 (5,1%) женщин с атипической гиперплазией эндометрия и 15 (20,8%) пациенток с раком эндометрия IA стадии. Подобные данные были зарегистрированы в отношении гиперинсулинемии.

Инсулинорезистентность выявлена у пациенток обеих групп, но частота встречаемости этого фактора была в 3 раза выше при раке матки по сравнению с атипической гиперплазией, что показано на следующей гистограмме:

Что касается гиперандрогении и гирсутизма, то эти характеристики более чем в 3 раза чаще наблюдались у больных раком матки по сравнению с атипической гиперплазией эндометрия.

У больных раком эндометрия IA стадии в 2 раза чаще диагностирована артериальная гипертензия по сравнению с пациентками, имеющими атипическую гиперплазию эндометрия.

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 атипическую гиперплазию эндометрия, характеризовались «длинным», через 35-45 дней, но относительно стабильным менструальным циклом. Кроме того, все больные раком эндометрия имели ановуляцию, тогда как при атипической гиперплазии ановуляторные циклы чередовались с овуляторным, но овуляция регистрировалась не ранее 17-18 дня цикла.

Поликистозное строение яичников определялось у 26,9% женщин с атипической гиперплазией эндометрия, и у 50,0% раком матки. Однако, характер строения яичников различался, если при атипической гиперплазии яичники имели мультифолликулярное строение (рисунок 2), то при раке эндометрия типичные склерокистозные яичники.

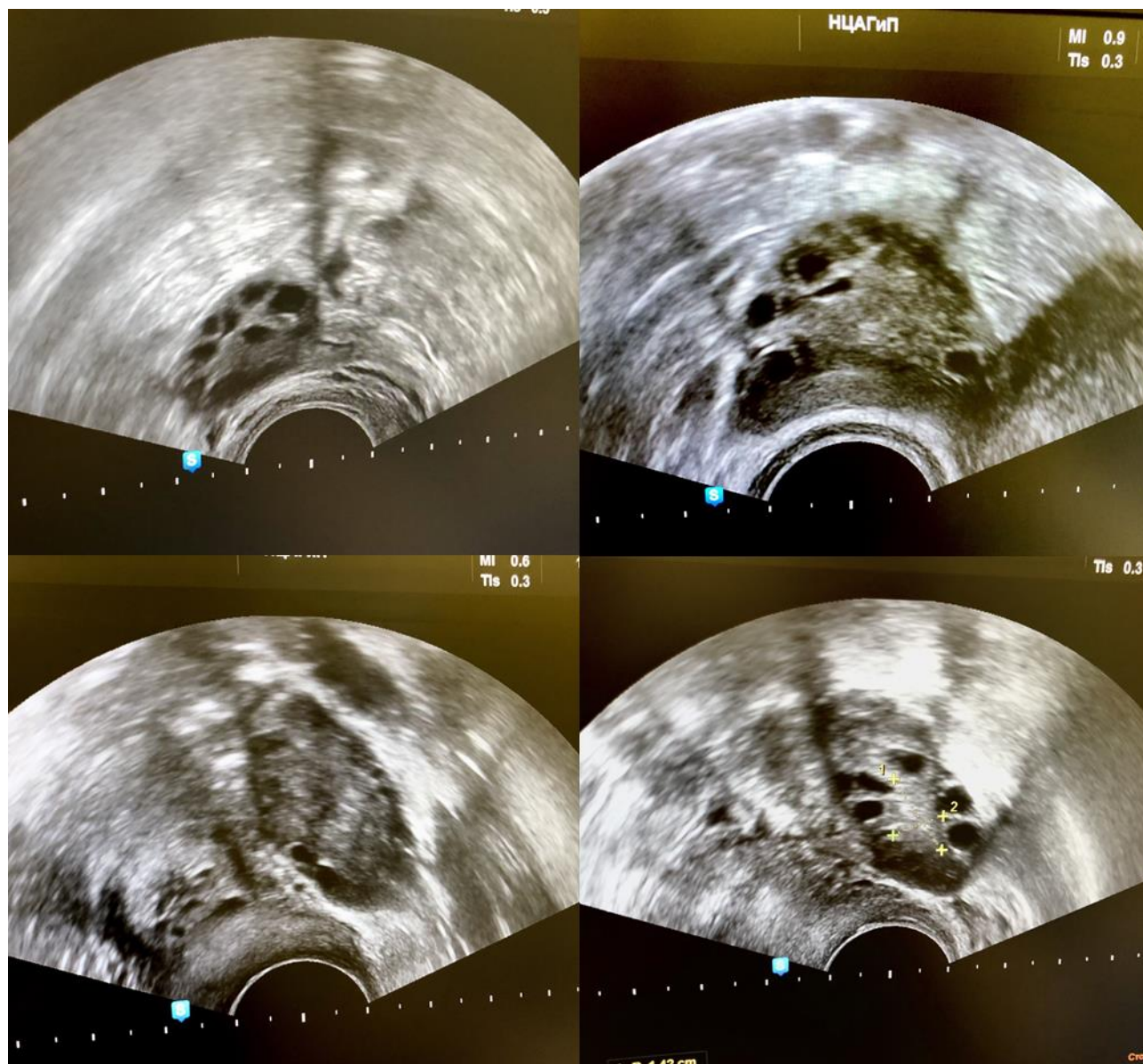


Рисунок 2. Мультифолликулярное строение яичников

Данные гормонального обследования пациенток представлены в таблице 3. Пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по уровню АМГ, который составил  $2,7 \pm 0,9$  нг/мл и  $2,9 \pm 1,1$  нг/мл у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и раком эндометрия IA стадии, соответственно ( $p = 0,645$ ). Уровень ЛГ был значительно выше у пациенток с раком эндометрия ( $11,2 \pm 4,8$  МЕ/л), чем у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия ( $5,7 \pm 2,2$  МЕ/л),  $p = 0,015$ . Уровни ФСГ и тестостерона были также сопоставимы в обеих группах.

## Гормональное обследование пациенток

	Атипическая гиперплазия эндометрия (n=78)	Рак эндометрия IA стадии (n=72)	p
АМГ, нг/мл	2,7±0,9	2,9±1,1	0,645
ЛГ, МЕ/л	5,7±2,2	11,2±4,8	<b>0,015</b>
ФСГ, МЕ/л	6,3±2,0	5,9±2,1	0,487
Тестостерон, нмоль/л	1,2±0,4	1,7±0,6	0,097

Проведенное исследование позволило выделить и сформулировать клинико-лабораторные симптомокомплексы, сопряженные с развитием 1 патогенетического типа рака эндометрия 1-й стадии и атипической гиперплазии эндометрия.

В основе формирования 1-го патогенетического типа рака эндометрия лежит гиперандрогения и инсулинорезистентность у женщин, имеющих нарушение менструального цикла с менархе по типу вторичной аменореи или олигоменореи с задержками менструации до 6 месяцев и ановуляцией. Характерны висцеральный тип ожирения, повышенные концентрации андрогенов и ЛГ, склерокистозное строение яичников.

Формирование атипической гиперплазии сопряжено и избыточной массой тела у больных, с преимущественно гиноидным типом ожирения «длинным» менструальным циклом, олигоовуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы, относительной гиперэстрогенией, мультифолликулярными яичниками при УЗ исследовании.



### **3.2. Анализ проведенного лечения онкологического заболевания и оценка его эффективности**

Исходя из выявленных различий в факторах риска формирования патологии матки у исследуемых групп больных, мы попытались выяснить динамику стадийности процесса, т.е. является ли атипическая гиперплазия эндометрия первой стадией патологического процесса, при прогрессировании которого развивается рак эндометрия, или же эти процессы, в большинстве случаев, представляют собой автономные заболевания.

В настоящем исследовании частота рецидивов была достаточно высокой, составив для атипической гиперплазии эндометрия – 33,3% пациенток (26/78), для рака эндометрия IA стадии – 48,6% случаев (35/72).

Рецидивирование процесса происходило по тому же нозологическому варианту в большем количестве случаев – 24 пациентки (92,3%) с рецидивирующей атипической гиперплазией, а у 2 пациенток в результате рецидива была диагностирована аденокарцинома эндометрия IA стадии (7,7%). В тоже время, была выделена группа больных (12 женщин) у которых первоначальный диагноз звучал как атипическая гиперплазия эндометрия. В последующем, при проведении дополнительного отдельного диагностического выскабливания и/или пересмотре гистологических препаратов выставлен диагноз рака эндометрия IA стадии. Все пациентки имели диагностические характеристики группы риска развития начальных форм рака эндометрия. Вполне вероятно, что первоначальный гистологический диагноз мог быть ошибочным.

Обращает на себя внимание высокая частота рецидива рака эндометрия, что, несомненно, подчеркивает необходимость создания единых протоколов лечения, обеспечивающих ремиссию заболевания, снижающих, по возможности, риск рецидивов и сохраняющих ключевые звенья репродуктивной системы.

Как было представлено ранее, лишь у 11% пациенток обеих групп имели место клинические проявления патологии эндометрия в виде межменструальных

кровяных выделений. У 67 % больных патология эндометрия была заподозрена при УЗ-исследовании органов малого таза, у 22% – при плановом обследовании по поводу бесплодия или при подготовке к программе ЭКО.

Таким образом, диагноз патологии эндометрия у пациенток обеих групп являлся гистологическим.

У пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (n=78), период времени от первичной постановки диагноза до начала лечения составил в среднем  $5,9 \pm 0,4$  месяца. При этом у 53 больных (67,9%) проведены повторные гистероскопии и выскабливание эндометрия.

У больных раком эндометрия (n=72) период времени от момента первой постановки диагноза до начала лечения составил  $5,6 \pm 0,5$  месяца. При этом повторные гистероскопии и выскабливания проведены у 49 женщин, что составило 68,1% больных.

Столь длительный период времени от момента диагностики заболевания, как атипической гиперплазии, так и рака эндометрия связан с тактикой онкологов, убеждающих пациенток в необходимости проведения радикальной операции. Женщины, заинтересованные в деторождении, искали другие лечебные учреждения, способные предоставить им альтернативные варианты лечения.

По результатам гистологического исследования у женщин была выявлена аденоматозная аденокарцинома эндометрия, принципиальным критерием для назначения гормонотерапии являлось отсутствие инвазии в миометрий как по данным гистологического исследования, так и по результатам МРТ и УЗИ с доплерометрией.

Ниже представлены данные, отражающие методы лечения в этих группах пациенток (таблица 4).

Таблица 4

Методы лечения атипической гиперплазии и рака эндометрия IA стадии

Гистологический диагноз	Методы лечения				
	ВМК	аг- ГнРГ	ВМК + аг-ГнРГ	депо- провера + ВМК	анти- эстрогены + ВМК
Атипичная гиперплазия эндометрия (n=78)	46 (59,0%)	4 (5,1%)	14 (17,9%)	8 (10,3%)	6 (7,7%)
Рак эндометрия IA стадии (n=72)	11 (15,3%)	4 (5,6%)	48 (66,6%)	4 (5,6%)	5 (6,9%)

Следует отметить, что критериев для назначения какого-либо конкретного вида лечения не было, то есть терапия проводилась различными схемами вне зависимости от гистологического диагноза. Для женщин с атипичной гиперплазией эндометрия преимущественно использовалась монотерапия левоноргестрел-содержащей ВМК, для пациенток, имеющих рак эндометрия IA стадии чаще всего применялась терапия ВМК в сочетании с аг-ГнРГ.

В подавляющем большинстве случаев лечение сводилось к введению ВМК, содержащего левоноргестрел и назначению а-ГнРГ. Обращает на себя внимание тот факт, что лечение не дифференцировано в зависимости от нозологии онкологического процесса, и во многом носило эмпирический характер.

При гормональной терапии в первые недели в эндометриальных железах происходит секреторная трансформация эпителия с появлением супрануклеарных вакуолей [92]. При продолжительности терапии более 2-3 месяцев отмечается постепенное вызревание структур атипичной гиперплазии или аденокарциномы, снижение степени дисплазии – эпителий желез постепенно атрофируется, железы становятся мелкими, единичными, вплоть до полной атрофии, в строме выявляется выраженная децидуоподобная трансформация. Изменения при лечебном патоморфозе нарастают с увеличением срока лечения и суммарной дозы полученного препарата.

На рисунках 3, 4, 5 представлены гистологические срезы противоопухолевого патоморфоза III, IV стадий и полного, соответственно. Характерной особенностью явился тот факт, что отсутствие атипических клеток, т.е. излечение патологического процесса сопровождается атрофией и фиброзированием эндометрия.

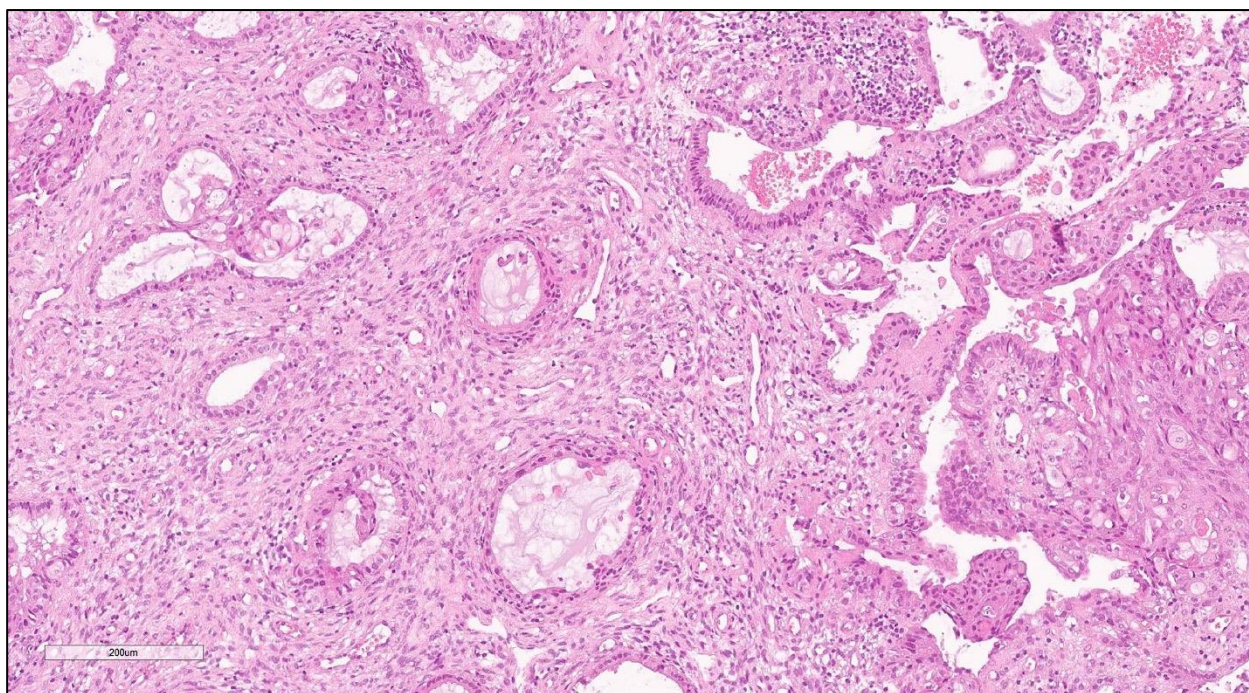


Рисунок 3. Противоопухолевый патоморфоз III степени. Отмечается фиброзирование стромы, гормонально измененные гиперплазированные железы без атипичности клеток. Окр. гематоксилин-эозин, x200.

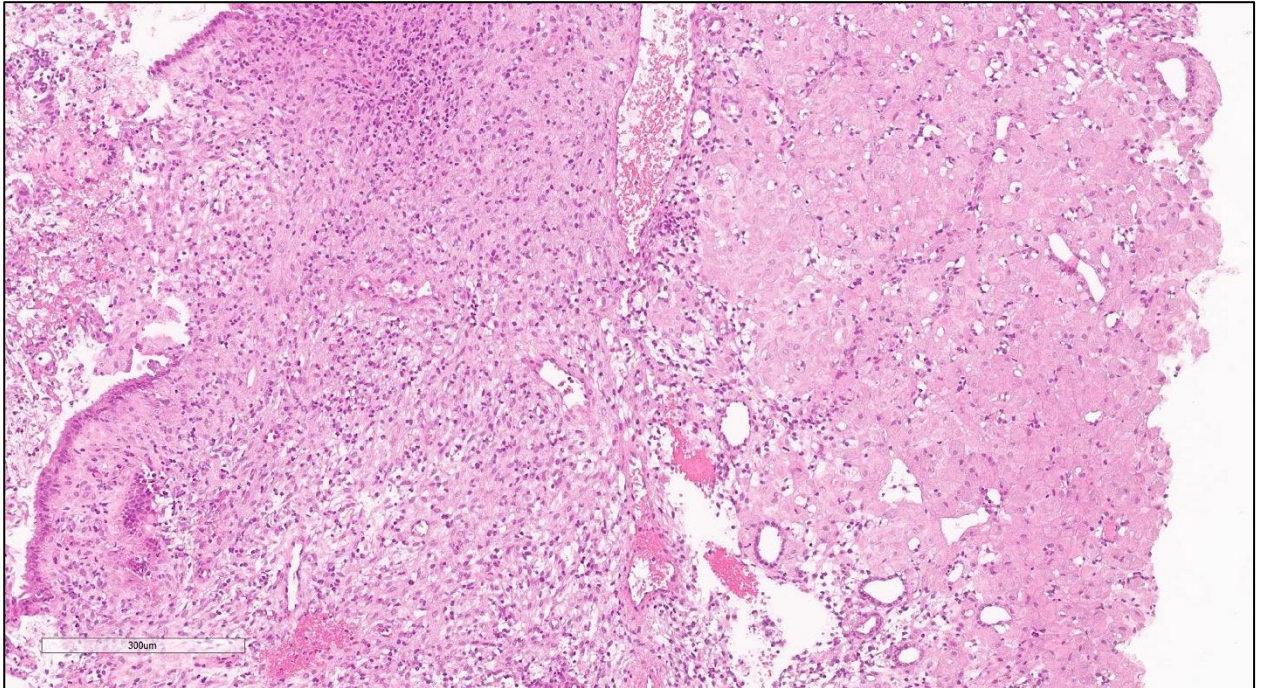


Рисунок 4. Микрофото полного противоопухолевого патоморфоза (IV степени): гормонально атрофичные эндометриальные железы, децидуоподобная реакция стромы (справа), фиброзирование стромы (слева), лимфоидно-плазмоцитарная реакция. Окр. гематоксилин-эозин, x200.

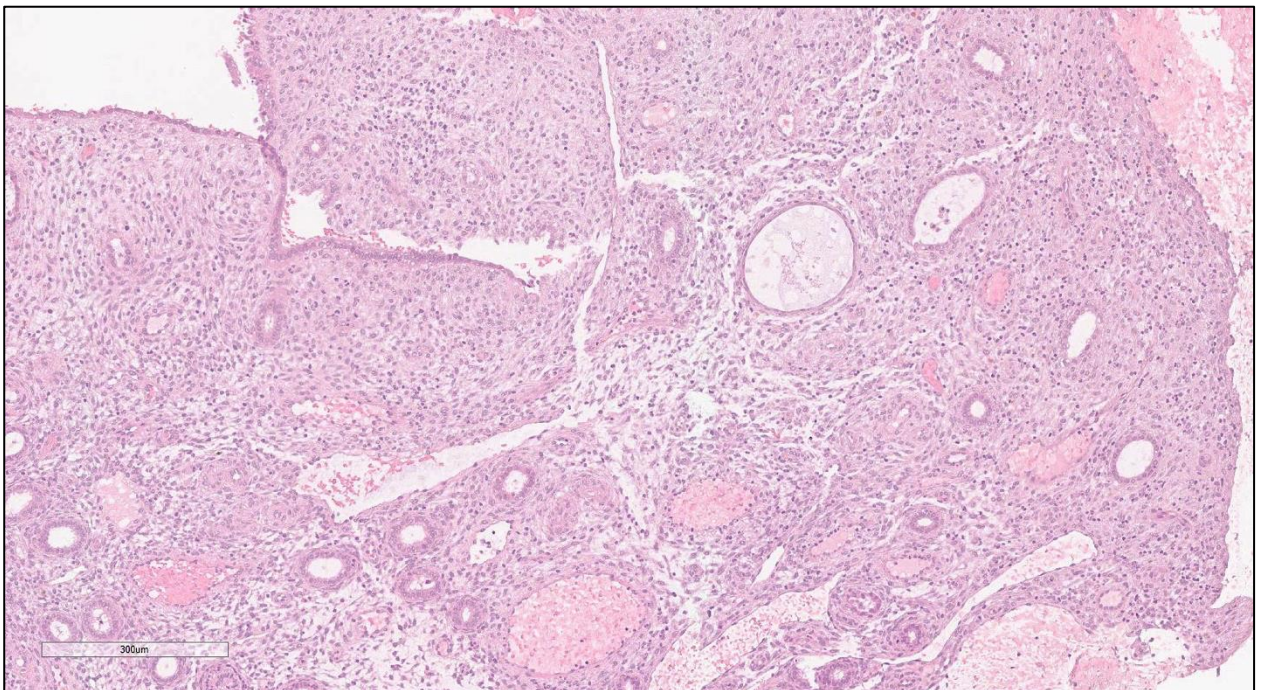


Рисунок 5. Микрофото полного противоопухолевого патоморфоза рак эндометрия (гормонально индифферентные эндометриальные железы, децидуоподобная реакция стромы). Окр. гематоксилин-эозин, x200.

Гистологами выделяются четыре степени лечебного патоморфоза гиперплазии эндометрия при гормональном лечении [93]. По тактике, разработанной онкологами, контроль лечения проводили через 3 и 6 месяцев от его начала путем контрольной гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания. Результаты лечения пациенток с атипичской гиперплазией эндометрия представлены в таблице 5. Результаты лечения пациенток с раком эндометрия IA стадии представлены в таблице 6.

Таблица 5

## Результаты лечения пациентов с атипичской гиперплазией эндометрия

3 месяца терапии	6 месяцев терапии
87% – атипичских клеток не обнаружено	100% – противоопухолевый патоморфоз Из них 52% – противоопухолевый патоморфоз 4 степени
85% – функциональный эндометрий в стадии пролиферации	12% – функциональный эндометрий в стадии пролиферации
61% – коэффициент Pg/Er в пределах нормы	45% – рецепторы к половым стероидам не обнаружены

Таблица 6

## Результаты лечения пациентов с раком эндометрия IA стадии

3 месяца терапии	6 месяцев терапии
29% – атипичских клеток не обнаружено (комплексная или сложная гиперплазия эндометрия)	78% – атипичских клеток не обнаружено

	Из них у 30% – функциональный эндометрий в стадии пролиферации
20% – железистая гиперплазия эндометрия	64% – полный лечебный патоморфоз. Из них у 57% – атрофия эндометрия
78% – коэффициент Pr/Er $0,4 \pm 0,3$	65% – не определяются рецепторы к половым стероидам

Как видно из представленных данных у всех женщин с атипической гиперплазией атипических клеток не обнаружено в 87% случаев через 3 месяца лечения и в 100% – через 6 месяцев, тогда как при раке эндометрия лишь лечение в течении 6 месяцев привело к лечебному патоморфозу у 78% пациенток.

На рисунке 6 представлен переходный период лечения пациентки с раком эндометрия через три месяца лечения: отмечается вызревание структур аденокарциномы до атипических гиперплазированных желез с эозинофильноклеточной метаплазией, с лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией.

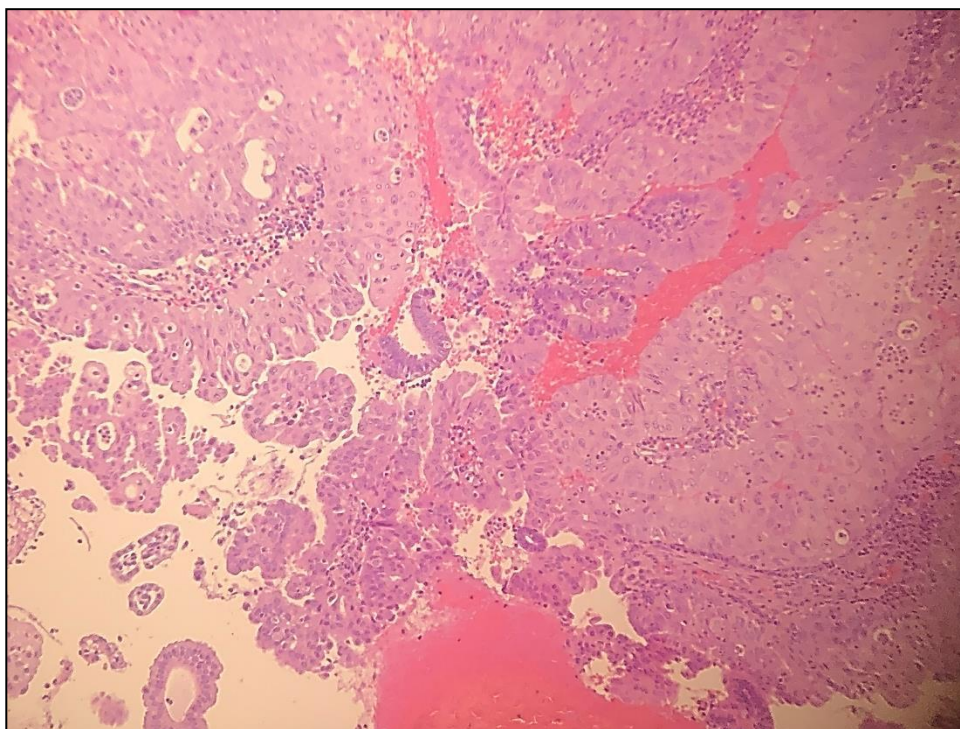


Рисунок 6. Гормонально измененный эндометрий с морфологическими признаками противоопухолевого патоморфоза II степени. Увеличение x100, окр. гематоксилин-эозин.

На рисунке 7 представлено гистологическое исследование эндометрия с атипической гиперплазией эндометрия по результатам 3-месячного курса лечения – определяется вызревание гиперплазированных атипических структур со снижением степени ядерной атипии, эозинофильноклеточная метаплазия эпителия.



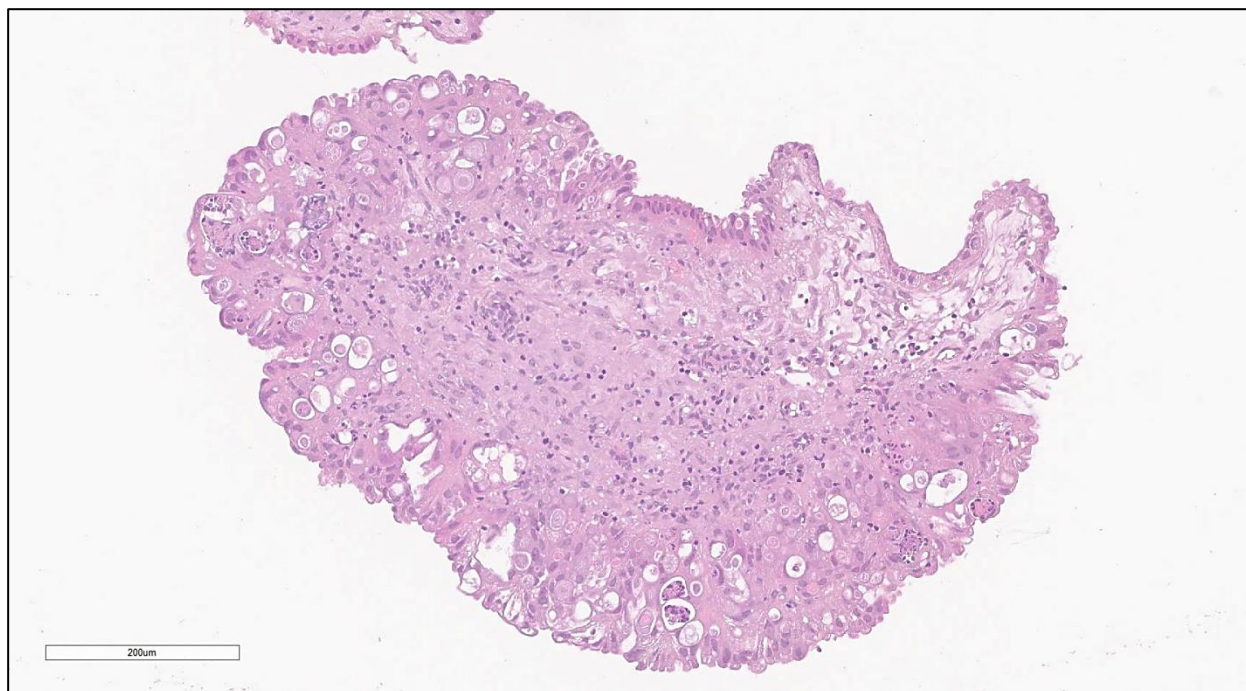


Рисунок 7. Противоопухолевый патоморфоз II степени. Окр. гематоксилин-эозин, x200

Несмотря на отсутствие атипических клеток у большинства пациенток с атипической гиперплазией через 3 месяца лечения, всем больным лечение было продолжено до 6-8 месяцев, согласно установкам и протоколам, имеющимся в онкологической практике.

Контрольное исследование эндометриальной ткани, проведенное через 6-8 месяцев лечения выявило варианты гистологического типирования эндометрия. В обеих группах удалось достигнуть четвертой степени противоопухолевого патоморфоза практически у всех пациенток (таблица 5, 6).

Таким образом, в исследуемой группе больных лечение было эффективным, несмотря на некоторое разнообразие в тактике. Эффективность лечения подтверждалась формированием лечебного патоморфоза, и при этом у 52,6% пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и у 63,9% пациенток с раком эндометрия IA стадии это был патоморфоз 4 степени выраженности, то есть, деструкция всех слоев эндометрия и замещения его соединительной тканью. При

УЗИ эндометрий линейный, практически на всем протяжении с повышенной эхогенностью, либо с участками фиброза, даже во вторую фазу менструального цикла (рисунок 8).



Рисунок 8. Линейный эндометрий с повышенной эхогенностью и очагами фиброза.

В настоящем исследовании мы попытались определить маркеры, способные прогнозировать излечение заболевания, возможность рецидивирования процесса и последующего восстановления имплантационного эндометрия. С этой целью были исследованы рецепторы к эстрадиолу и прогестерону и их соотношение в биоптатах эндометрия до начала лечения, через 3 и 6 месяцев лечения (таблица 7).

Таблица 7

Результаты иммуногистохимического исследования рецептивности  
эндометрия у исследованных пациенток

	Атипичная гиперплазия эндометрия (n=78) (234 образца)	Аденокарцинома эндометрия IA стадии (n=72) (216 образцов)	p
Исходные данные			
Er, баллов	8,1±0,6	9,7±0,2	0,121
Pr, баллов	4,1±0,4	4,2±0,3	0,578
Pr/Er	0,5±0,54	0,4±0,16	0,421
Через 3 месяца лечения			
Er, баллов	5,9±0,3	9,2±0,7	0,084
Pr, баллов	7,1±0,5	6,1±0,5	0,154
Pr/Er	1,2±0,25	0,6±0,19	0,061
Через 6 месяцев лечения			
Er, баллов	5,1±0,8	6,2±0,7	0,411
Pr, баллов	9,4±0,6	7,7±0,4	0,245
Pr/Er	2,0±0,41	1,3±0,39	0,111
Норма	2,0±0,25		

Представленные данные свидетельствуют о том, что у всех пациенток обеих групп при исходном тестировании эндометрия обнаружено значительное превалирование рецепторов к эстрогенам по сравнению с рецепторами к прогестерону, что однозначно свидетельствует о генезе развития неопластических процессов, обусловленных относительной гиперэстрогенией при недостатке прогестерона. Этот факт, в свою очередь, обосновывает терапевтические мероприятия препаратами прогестерона.

Таким образом, у 62% (48) пациенток с атипической гиперплазией эндометрия через 3 месяца лечения соотношение прогестероновых и эстрогенных рецепторов соответствовало норме, атипические клетки не обнаружены, при этом функциональный слой эндометрия не повреждался. При продолжении лечения до 6 месяцев у этой группы больных при сохранении нормальных соотношений PR/ЭР, регистрировалась атрофия эндометрия в более чем половине случаев (58% – 45 женщин) и ликвидация функциональных клеток, что несомненно, создает трудности для реализации репродуктивной функции.

В обеих группах пациенток в процессе лечения удалось добиться снижения экспрессии эстрогеновых рецепторов. Так, до проведения лечения экспрессия ER составила  $8,0 \pm 0,6$  и  $10,0 \pm 0,2$  у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и у пациенток с раком эндометрия IA стадии, соответственно ( $p = 0,121$ ). Через 3 месяца терапии уровень ER составил  $6,0 \pm 0,3$  и  $10,0 \pm 0,7$ , соответственно ( $p = 0,084$ ). Через 6 месяцев в обеих группах уровень ER был значительно ниже –  $5,0 \pm 0,8$  у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и  $6,0 \pm 0,7$  у пациенток с раком эндометрия IA стадии ( $p = 0,411$ ).

Уровень прогестероновых рецепторов, напротив, имел тенденцию к повышению в процессе лечения в обеих группах пациенток. Так, до лечения уровень PR составил  $4,0 \pm 0,4$  и  $4,0 \pm 0,3$  у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и у пациенток с раком эндометрия IA стадии, соответственно ( $p = 0,578$ ). Через 3 месяца терапии уровень PR составил  $7,0 \pm 0,5$  и  $6,0 \pm 0,5$ , соответственно ( $p = 0,154$ ). Через 6 месяцев в обеих группах уровень PR был значительно выше –  $10,0 \pm 0,9$  у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и  $8,0 \pm 0,4$  у пациенток с раком эндометрия IA стадии ( $p = 0,245$ ).

Таким образом, обобщая всё вышеперечисленное, проведение терапии позволяет значительно повысить соотношение PR/ER в процессе проведения терапии. Так, до лечения соотношение PR/ER составило  $0,5 \pm 0,54$  и  $0,4 \pm 0,16$  у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и у пациенток с раком

эндометрия IA стадии, соответственно ( $p = 0,421$ ). Через 3 месяца терапии соотношение PR/ER составило  $1,2 \pm 0,25$  и  $0,6 \pm 0,19$ , соответственно ( $p = 0,061$ ). Через 6 месяцев в обеих группах соотношение PR/ER было значительно выше –  $2,0 \pm 0,41$  у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и  $1,3 \pm 0,39$  у пациенток с раком эндометрия IA стадии ( $p = 0,111$ ).

Анализируя значение этого факта, был проведен анализ частоты рецидивирования онкологического процесса у женщин с достигнутым лечебным патоморфозом эндометрия, но имеющим различный коэффициент соотношения рецепторов к прогестерону и эстрадиолу. При нормальных показателях коэффициента рецидив был зарегистрирован в 7% случаев (3 женщины), при относительной гиперэстрогении и коэффициенте ПР/ЭР меньше 2,0 – в 28% наблюдений (10 женщин).

При проведении ROC-анализа было выявлено, что результаты иммуногистохимического исследования рецептивности эндометрия у исследованных пациенток до лечения были связаны с риском развития рецидива как у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (таблица 8), так и у пациенток с раком эндометрия IA стадии (таблица 9).

Таблица 8

Предиктивная способность результатов иммуногистохимического исследования в отношении развития рецидива атипической гиперплазии эндометрия

Маркер	Площадь под кривой	Порог отсечки	Чувствительность	Специфичность	p-value
ER	60,2%	7,95	57,7%	55,8%	0,145
<b>PR</b>	<b>73,0%</b>	<b>3,81</b>	<b>65,4%</b>	<b>64,5%</b>	<b>0,001</b>
<b>PR/ER</b>	<b>78,3%</b>	<b>0,495</b>	<b>69,2%</b>	<b>80,8%</b>	<b>&lt;0,001</b>

Таблица 9

Предиктивная способность результатов иммуногистохимического исследования в отношении развития рецидива рака эндометрия IA стадии

Маркер	Площадь под кривой	Порог отсечки	Чувствительность	Специфичность	p-value
ER	54,6%	9,96	54,3%	59,5%	0,503
<b>PR</b>	<b>71,7%</b>	<b>4,05</b>	<b>74,3%</b>	<b>64,9%</b>	<b>0,002</b>
<b>PR/ER</b>	<b>70,1%</b>	<b>0,405</b>	<b>74,3%</b>	<b>64,9%</b>	<b>0,003</b>

Как видно из представленных данных, как уровень PR, так и соотношение PR/ER обладали высокой предиктивной способностью в отношении развития рецидива атипичской гиперплазии эндометрия после проведенного лечения. Площадь под кривой для PR составила 73,0% (рисунок 9), чувствительность модели составила 65,4%, специфичность – 64,5% ( $p = 0,001$ ). Площадь под кривой для PR/ER составила 78,3% (рисунок 10), чувствительность модели составила 69,2%, специфичность – 80,8% ( $p < 0,001$ ).

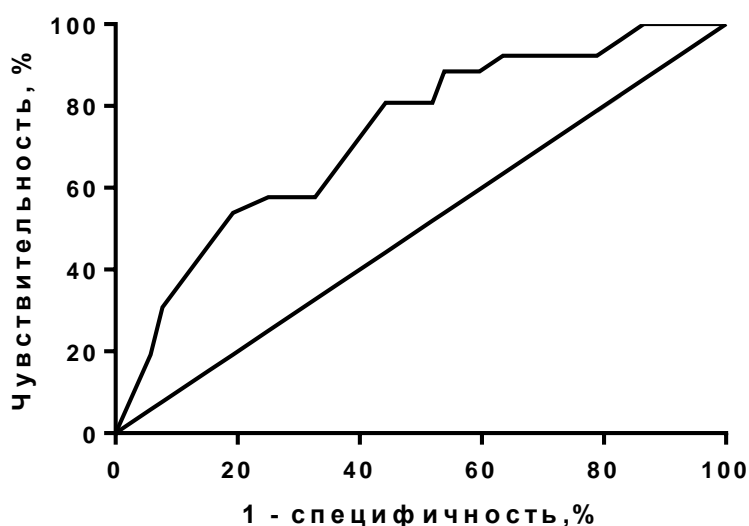


Рисунок 9. ROC-анализ уровня PR в отношении развития рецидива атипичской гиперплазии эндометрия.

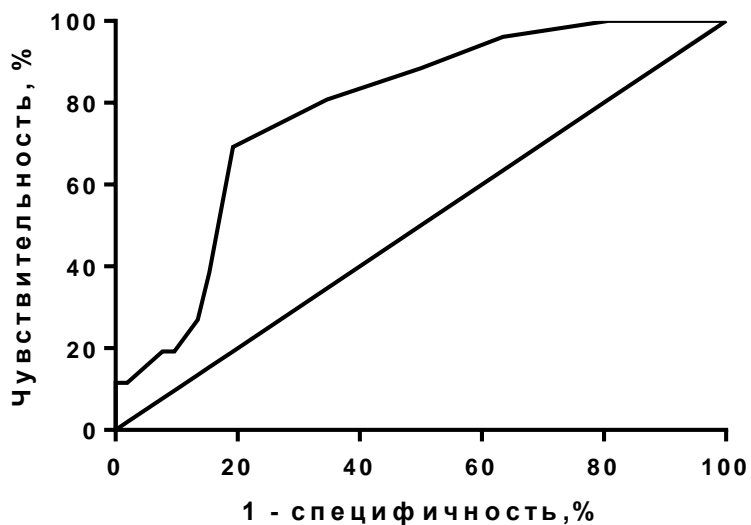


Рисунок 10. ROC-анализ уровней PR/ER в отношении развития рецидива атипичической гиперплазии эндометрия.

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 11), чувствительность модели составила 74,3%, специфичность – 64,9% ( $p = 0,002$ ). Площадь под кривой для PR/ER составила 70,1% (рисунок 12), чувствительность модели составила 74,3%, специфичность – 64,9% ( $p = 0,003$ ).

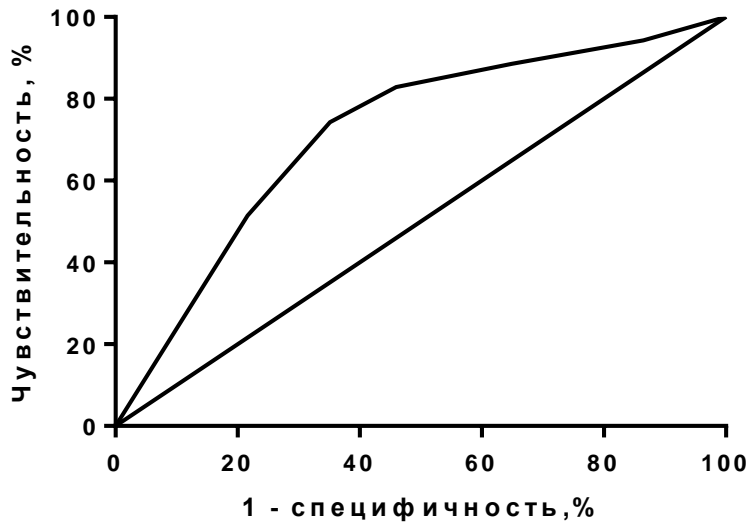


Рисунок 11. ROC-анализ уровня PR в отношении развития рецидива рака эндометрия IA стадии.

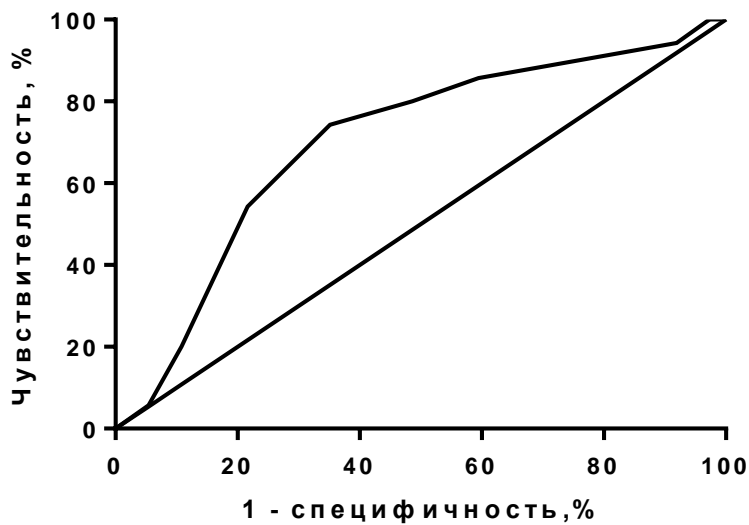


Рисунок 12. ROC-анализ уровней PR/ER в отношении развития рецидива рака эндометрия IA стадии.

Таким образом, прогностически неблагоприятным фактором для рецидивирования онкологического процесса по результатам проведенного



исследования явилась сохраняющаяся относительная гиперэстрогения, определяемая по коэффициенту рецепторов к прогестерону и эстрогенам, даже при достижении лечебного патоморфоза при гистологическом исследовании эндометрия.

У 2,7% (2 женщин) с аденокарциномой матки излечения не было достигнуто через 6 месяцев использования ВМК в сочетании с а-ГнРГ. При этом, диагностирована гиперэстрогения, соотношение PR/ER практически не отличалось от исходного и составил  $0,5 \pm 0,2$ . Эти пациентки были направлены к онкологам для решения вопроса о хирургическом лечении.

Мы попытались оценить взаимосвязь клинических, гистологических и иммуногистохимических характеристик пациенток (таблица 10). Первую подгруппу больных (IA) составили 11 женщин с атипической гиперплазией и раком эндометрия, имеющие эндокринно-метаболические нарушения в виде: олиго-аменореи, ановуляции, висцерального ожирения, инсулинорезистентности, поликистозных яичников. Во вторую подгруппу (IB) вошли 67 пациенток, не имеющих эндокринно-метаболических нарушений. У всех был регулярный менструальный цикл, диагностирована регулярная овуляция, избыточная масса тела имела место у 14,9% (10 женщин), при этом ИМТ не превышал  $29 \text{ кг/м}^2$ , строение яичников – нормальное.

У женщин первой подгруппы, лечебный патоморфоз был достигнут к 6-му месяцу лечения, тогда как у пациенток второй подгруппы уже через 3 месяца лечения. Та же закономерность отмечена в состоянии рецепторов эндометрия у пациенток выделенных подгрупп. У женщин первой подгруппы через 3 месяца лечения соотношение PR/ER составило  $0,9 \pm 0,2$ , и достиг нормальных значений только через 6 месяцев лечения, тогда как у пациенток второй подгруппы уже через 3 месяца лечения был диагностирован лечебный патоморфоз эндометрия, а коэффициент соотношения рецепторов почти соответствовал таковому в норме –  $1,6 \pm 0,2$ .

Соотношение ER/PR у пациенток с проявлениями и без проявлений  
метаболического синдрома

ER/PR	Атипическая гиперплазия эндометрия (n=78)		Аденокарцинома эндометрия IA стадии (n=72)	
	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев
А – пациентки с проявлениями метаболического синдрома	0,9±0,2	2,0±0,4	0,6±0,3	1,2±0,3
В – пациентки без проявлений метаболического синдрома	1,6±0,2	2,0±0,2	1,5±0,3	1,9±0,1
p	0,047	0,845	0,013	0,035

Пациентки II группы, то есть имеющие аденокарциному эндометрия IA стадии были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия эндокринно-метаболических нарушений – ПА подгруппу (пациентки с проявлением метаболического синдрома) составили 25 женщин, ПВ подгруппу составили 47 женщин. Через 3 месяца лечения у всех пациенток первой подгруппы диагностировано наличие атипических клеток, а соотношение PR/ER не отличался от исходного и составил  $0,6\pm 0,3$  балла. У 13 пациенток второй подгруппы (27,7%) через 3 месяца лечения атипические клетки в эндометрии отсутствовали, диагностирована железистая гиперплазия, соотношение PR/ER составило  $1,5\pm 0,3$ , что свидетельствовало о невыраженной гиперэстрогении.

Через 6 месяцев лечения у пациенток первой подгруппы (IV) лечебный патоморфоз был достигнут в 62% случаев (16 женщин), у 17% (4 женщины) излечения не наступило, определялись атипические клетки, у 21% (5 женщин) диагностирована сложная или комплексная гиперплазия эндометрия. Соотношение PR/ER составило  $1,2\pm 0,3$ , ни в одном случае не достигнув нормы.

У пациенток второй подгруппы (IIВ) к 6 месяцев лечебный патоморфоз эндометрия был достигнут у 82% больных (38 женщин), у 17,8% (8 женщин) диагностирована простая железистая гиперплазия, лишь у одной пациентки диагностировано наличие атипических клеток. Соотношение PR/ER составило в среднем  $1,9 \pm 0,1$ .

Полученные данные бесспорно свидетельствуют о том, что клинические характеристики пациенток определяют перспективы излечения и риски рецидивирования онкологического процесса. К ним относятся: нарушение менструального цикла по типу олигоменореи-аменореи, ановуляция, поликистозные яичники, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность.

Результаты проведенного анализа показали, что у женщин с атипической гиперплазией эндометрия при наличии эндокринно-метаболических симптомов имеются признаки относительной гиперэстрогении, что является прогностически неблагоприятным фактором. У пациенток без наличия эндокринно-метаболических нарушений соотношение PR/ER через 3 месяца лечения составило  $1,6 \pm 0,2$ , что свидетельствовало о нормальном состоянии рецептивности эндометрия. В этой связи, у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия без эндокринно-метаболических нарушений возможно проводить лечение гиперпластического процесса и закончить его через 3 месяца при контрольных удовлетворительных показателях эндометрия, приступив к достижению беременности.

Среди больных раком эндометрия наиболее благоприятные результаты были достигнуты у пациенток без проявлений метаболического синдрома лишь при использовании лечения в течение 6 месяцев, сочетающего ВМК и а-ГнРГ, когда у 88,9% больных диагностирован лечебный патоморфоз, а соотношение PR/ER составило  $1,9 \pm 0,1$ . Полученные данные позволяют считать использование схемы с применением ВМК и а-ГнРГ в течение 6 месяцев наиболее приемлемыми для достижения терапевтического эффекта.

Предлагаемая тактика ограничения длительности лечения 3-мя месяцами у больных с атипической гиперплазией эндометрия при обозначенных условиях позволит повысить частоту наступления беременности, т.к. длительное лечение приводит к формированию атрофии и фиброзу эндометрия. Подтверждающим фактом является то, что гистологическая картина через 3 месяца лечения в группе женщин имеющих атипическую гиперплазию эндометрия (84,6% – 66 женщин) характеризовалась наличием функционального эндометрия в стадии пролиферации без атипических клеток, через 6 месяцев лечения гистологически определялся полный лечебный патоморфоз у 51,3% женщин с атипической гиперплазией эндометрия (40 человек) и в 63,9% случаев (46 человек) в группе женщин, больных раком эндометрия. Следует отметить, что гистологически полный противоопухолевый патоморфоз характеризуется выраженной атрофией эпителия немногочисленных желез и децидуоподобной реакцией и/или фиброзом цитогенной стромы, отсутствием резидуальных очагов атипической гиперплазии или аденокарциномы эндометрия.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили определить клинические данные, прогнозирующие успех самостоятельной гормональной терапии. Неблагоприятными факторами явились: наличие рака эндометрия IA стадии у пациенток с олиго-аменорей, ановуляцией, поликистозными яичниками, висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью. Излеченность пациенток следует определять не только по морфологической картине эндометрия, но и по соотношению прогестероновых и эстрогенных рецепторов, нарушение которого свидетельствует о сохраняющейся относительной гиперэстрогении, что предрасполагает к рецидивированию процесса. При отсутствии эндокринно-метаболических нарушений и атипической гиперплазии эндометрия лечение может быть проведено в течение 3 месяцев в случае благоприятного

гистологического и иммуногистохимического состояния эндометрия, что позволяет улучшить результаты последующего достижения беременности.

Пациенткам, имеющих рак эндометрия IA стадии, показано проведение комбинированного лечения в течение 6 месяцев, при этом наличие эндокринно-метаболических нарушений и гиперэстрогении при иммуногистохимическом исследовании эндометрия является неблагоприятными факторами для прогноза лечения и факторами риска рецидивирования процесса.

Для уточнения возможных предикторов рецидивирования онкологического процесса были проанализированы больные, имеющие и не имеющие рецидив в течении 12 месяцев наблюдения. Эти данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

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	26	29,3%	31	50,7%	2,50 (1,27 – 4,94)	0,006
Соотношение PR/ER <1,5	19	21,3%	52	85,2%	21,29 (8,91 – 50,84)	<0,001

Полученные данные показали, что 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.

### **3.3. Способы достижения беременности в зависимости от функционального состояния репродуктивной системы и состояния эндометрия.**

#### **3.3.1. Тактика ведения пациенток в зависимости от функционального состояния репродуктивной системы**

Общее число женщин, подвергшихся лечению с целью достижения беременности, составило 150 пациенток.

Определяя тактику реализации репродуктивной функции пациенток, мы исходили из следующих параметров: состояние репродуктивной системы, овариального резерва, позволяющие прогнозировать репродуктивные возможности больной, состояние эндометрия после завершения лечения, репродуктивные намерения женщины.

Состояние овариального резерва пациенток представлено на рисунке 13.

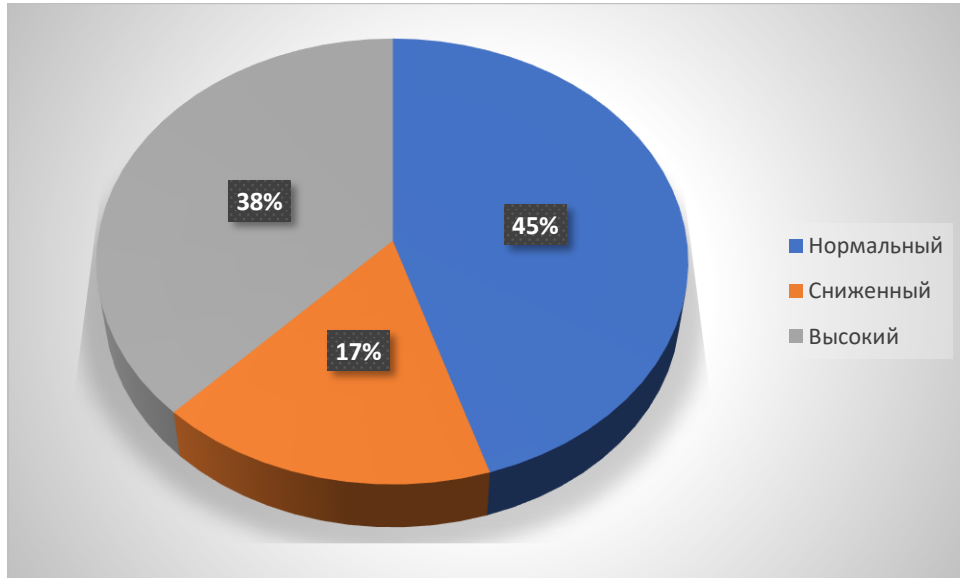


Рисунок 13. Состояние овариального резерва у обследованных пациенток

Как видно из представленных данных, подавляющее число пациенток имели нормальные или высокие показатели овариального резерва. Степень достигнутого патоморфоза эндометрия после завершения лечения представлена в таблице.

Таким образом, все исследуемые пациентки не имели противопоказаний к достижению беременности после окончания лечения. Принципиальные позиции персонализированного подхода к сохранению репродуктивного материала и реализации репродуктивной функции представлены в таблице 12.

Таблица 12

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

<b>Предварительная криоконсервация репродуктивного материала (n=47) 31%</b>	<b>Самостоятельная беременность после окончания ГТ (n=18) 12%</b>	<b>Применение программ ЭКО (n=85) 56%</b>
---	---	---

<b>Показания</b>		
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	

### **3.3.2. Показания для проведения предварительного забора ооцитов/эмбрионов с их последующей криоконсервацией. Протоколы стимуляции яичников**

У 47 (31,3%) из общего числа пациенток проведена предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов перед началом терапии атипической гиперплазии или рака эндометрия, хотя предполагаемая терапия не относилась к разряду гонадотоксичной. Планировалось введение ВМК «Мирена» и назначение а-ГнРГ в течение 6 месяцев.

Показания для предварительной криоконсервации репродуктивного материала разделены на две группы факторов: 33 женщины старшего возраста имели исходно сниженные показатели овариального резерва и предстоящее лечение могло негативно отразиться на состоянии яичников.

Отдельную группу составили 14 женщин молодого возраста ( $26,7 \pm 1,3$  лет), имеющие СПКЯ с выраженными эндокринно-метаболическими нарушениями и



не ставящими вопрос деторождения до неопределенного времени. Три из них были *virgo*.

Характеристики этих пациенток представлены в таблице 13.

Таблица 13

Характеристика пациенток молодого возраста с синдромом поликистозных яичников и выраженными эндокринно-метаболическими нарушениями

Показатель (n=14)	Значение
Возраст, лет	26,7 ± 1,3
Вес, кг	96,0 ± 14,4
Рост, м	1,67 ± 0,06
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,3 ± 4,0
АМГ, нг/мл	6,0 ± 0,4
ЛГ/ФСГ	2,89 ± 0,20
Артериальная гипертензия	8 (57,1%)
Инсулинорезистентность	6 (42,9%)
ЧАФ при УЗИ	29 (22 – 34)

Стимуляцию яичников в обеих группах проводили стандартно, в протоколе с ант-ГнРГ. В таблице 14 представлены основные характеристики индуцированного цикла, число криоконсервированных ооцитов/эмбрионов.

Таблица 14

Основные характеристики индуцированного цикла

	Старший репродуктивный возраст (n=33)	Молодые женщины (n=14)	p
Возраст (лет)	38,8±1,3	22±1,1	0,061
Доза ГТ в день (МЕ)	254±18,2	150±17,6	0,624
Доза ГТ на курс лечения (МЕ)	2854±167,3	1500±156,8	0,879

Число дней стимуляции	9,5±1,1	9.0±1,6	0,101
Число ооцитов МП	6,8± 2.4	13,5±0,77	0,027

Учитывая высокий риск рецидивирования онкологического процесса у этой категории больных, решено было продлить использование ВМК, были назначены инсулинсенситайзеры, низкокалорийная диета, гипотензивная терапия после консультации терапевта и эндокринолога. Одной пациентке с морбитным ожирением (170 кг) рекомендована консультация бариатрического хирурга для оперативного лечения ожирения.

В 34 % случаев у пациенток молодого возраста проведена замена триггера овуляции в силу гиперответа яичников. Ооциты были криоконсервированы. У женщин первой группы, старшего возраста при сниженных показателях овариального резерва, стимуляцию яичников проводили высокими дозами гонадотропинов -225 – 300 МЕ в день, среднее число полученных ооцитов составило 6.8±2.4. У подавляющего числа пациенток (87%) полученные ооциты были оплодотворены, при этом у 65% из них спермой партнера, у 35% спермой донора по желанию женщины. Криоконсервировано 3.8±1.7 эмбрионов в среднем на цикл лечения (от 1 до 5 эмбрионов).

Таким образом, показаниями для криоконсервации ооцитов у молодых женщин в возрасте до 30 лет (n=14) явилось отсутствие определенных репродуктивных планов в ближайшем будущем. В то же время, значительная часть женщин (69%) имели эндокринно-метаболические нарушения, предполагающие высокий риск рецидивирования процесса. Им предложено проведение предварительной криоконсервации ооцитов. Отличием циклов стимуляции от таковых у женщин старшего возраста явилось: дозы ГТ не более 150МЕ в день, замена триггера овуляции, получение большего числа ооцитов, криоконсервация ооцитов без оплодотворения.

### **3.3.3. Определение показаний и анализ возможности наступления самостоятельной беременности у пациенток, закончивших лечение**

Самостоятельная беременность после излечения атипической гиперплазии и рака эндометрия не исключена, о чем свидетельствуют некоторые публикации [94]. Однако не определены характеристики репродуктивной системы женщины, которые позволяли бы надеяться на самостоятельную беременность, сроки, в течении которых можно ожидать самостоятельную беременность, учитывая высокий риск рецидивирования онкологического процесса. Мы попытались ответить на эти вопросы, определив критерии, прогнозирующие вероятность самостоятельной беременности. Ими явились:

- Возраст больных до 35 лет
- Регулярный овуляторный менструальный цикл
- Проходимые маточные трубы и отсутствие других заболеваний репродуктивной системы (миомы матки, эндометриоз)
- Фертильная сперма мужа

У всех пациенток после завершения лечения был диагностировано отсутствие атипических клеток и лечебный патоморфоз различной степени.

Таких пациенток оказалось 18, что составило 12% от всей группы исследования.

При этом, у 10 пациенток после завершения лечения диагностирован полный патоморфоз, у 8 патоморфоз 2-3 степени с отсутствием атипических клеток. Более того, у 3-х из них диагностирована простая железистая гиперплазия.

Результаты иммуногистохимического исследования, проведенного пациенткам показали, что коэффициент отношения PR/ER у пациенток с полным лечебным патоморфозом составил 2,1, при патоморфозе 2-3 степени – 1,8, при обнаружении простой железистой гиперплазии – 1,7.

В течении первого цикла после завершения лечения проведена оценка функции яичников у исследуемой группы больных. В следующей таблице

представлена динамика роста фолликула и толщины эндометрия у обследованных больных (таблица 15).

Таблица 15

Оценка показателей менструального цикла у женщин, имеющих возможность наступления самостоятельной беременности (n = 18)

Показатель	Значение
Возраст, лет	25,4±5,2
Толщина эндометрия на 2-3 день, мм	3,0±0,1
Число антральных фолликулов	8,2±2,4
Толщина эндометрия в преовуляторный период при наличии доминантного фолликула, мм	7,4±1,2
Уровень эстрадиола в преовуляторный период при наличии доминантного фолликула, пг/мл	320±97
Толщина эндометрия на 5-6 день лютеиновой фазы, мм	8,6±0,9
Уровень прогестерона на 5-6 день лютеиновой фазы, нг/мл	13,6±2,2

По данным динамического мониторинга восстановление овуляции после завершения лечения наблюдали в течении 1-2-х менструальных циклов у всех пациенток, имеющих до лечения регулярный овуляторный менструальный цикл.

При динамическом УЗИ в течении 2-4 менструальных циклов у пациенток восстанавливалась толщина и структура эндометрия в преовуляторный период, а также регистрировался доминантный фолликул на 13-15 день менструального цикла по данным УЗИ. Беременность наступила самостоятельно у всех женщин, что составило 100% от 18.

Таким образом, естественная беременность возможна у пациенток молодого возраста, имеющих регулярный менструальный цикл и стабильную

овуляцию, не имеющих других факторов бесплодия, при нормальной трансформации эндометрия.

### **3.3.4. Использование методов ВРТ у пациенток, имеющих в анамнезе атипическую гиперплазию или рак эндометрия**

132 (88%) женщинам проведены программы ЭКО, при этом у 33 (31,3%) в рамках предварительной криоконсервации ооцитов по показаниям и методикам, описанным в предыдущем разделе. Программы ЭКО с целью достижения беременности проведены 85 пациенткам, при этом 95 программ с переносом эмбрионов в цикле стимуляции яичников, 102 протокола с переносом криоконсервированных эмбрионов.

Показаниями для достижения беременности методами ЭКО явились:

- Нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи/олигоменореи (62%);
- хроническая ановуляция (68%);
- наличие сопутствующих факторов бесплодия (12%);
- поздний репродуктивный возраст (15%);
- отсутствие беременности в течении 4-6 месяцев после завершения лечения (8%).

Распределение пациенток представлено на рис 14.



Рисунок 14. Показания для достижения беременности методами ЭКО в группе пациенток (n=85).

По вышеобозначенным показаниям программы ЭКО с целью достижения беременности были проведены у 85 женщин.

### **3.3.5. Особенности проведения и эффективность программ ЭКО у пациенток исследуемой группы**

Всего проведено 197 программ ЭКО у женщин с атипической гиперплазией и раком эндометрия после завершения лечения и достижения лечебного патоморфоза.

Выбор протокола стимуляции яичников осуществляли на основании оценки состояния овариального резерва пациенток, прогнозирующего ответ яичников на введение индукторов фолликулогенеза.

Группу А составили женщины, имеющие нормальные и высокие показатели овариального резерва – 65 пациенток (77%).

Группу В – 20 (23%) пациенток, имеющих сниженные показатели овариального резерва.

Характеристики индуцированных циклов представлены в таблице 16.

Таблица 16

#### Характеристики индуцированных циклов

	<b>Группа А (n = 65)</b>	<b>Группа В (n = 20)</b>	<b>p-value</b>
Доза ГТ в день (МЕ)	175 ± 19,2	223 ± 17,5	<b>0,042</b>
Доза ГТ на курс лечения (МЕ)	2010 ± 18,2	2740 ± 18,0	<b>0,034</b>
к-во ооцитов МП	15 (16 – 19)	8 (6 – 8)	0,127
к-во бластоцист	8 (6 – 10)	4 (1 – 5)	0,545

Результаты проведенного лечения закономерны: в группе А достоверно различались ежедневные и курсовые дозы гонадотропинов, было получено больше ооцитов по сравнению с группой В. Вместе с тем, доля зрелых ооцитов и ооцитов хорошего качества по отношению к общему количеству ооцитов в группе А составила 67%, а во второй, несмотря на меньшее количество полученных ооцитов – 81%, что свидетельствует о низком качестве ооцитов у женщин, имеющих эндокринно-метаболические нарушения. По числу полученных бластоцист от числа оплодотворенных ооцитов разницы между группами не выявлено – 42 и 38%. У все женщин группы А были получены эмбрионы, пригодные для переноса, в группе В у 15 (37%) из них не было пригодных для переноса эмбрионов, вследствие позднего репродуктивного возраста, сниженного овариального резерва и получении одного зрелого ооцита в программе ЭКО.

Перенос эмбрионов проведен в 95 циклов из 197 проведенных, в 102 циклах ЭКО переноса эмбрионов не было, произведена сегментация цикла (таблица 17).

Причина отмены переноса эмбрионов

	Группа А (n = 71)	Группа В (n = 24)	p-value
Риск синдрома гиперстимуляции яичников	24 (33,8%)	0	<b>&lt;0,0001</b>
Недостаточная трансформация эндометрия по данным УЗИ	47 (66,2%)	18 (75,0%)	<b>0,296</b>
Отсутствие эмбриона, пригодного к переносу	0	6 (25,0%)	<b>&lt;0,0001</b>

Как следует из представленных данных отмена переноса эмбрионов происходила как в силу традиционных причин – риск СГЯ для пациенток группы А, имеющих высокие показатели овариального резерва и отсутствие эмбрионов при сниженных показателях овариального резерва в группе В, так и общего для больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия фактора – недостаточная трансформация эндометрия и тонкий эндометрий.

При сравнении состояния эндометрия у пациенток с произошедшим переносом эмбрионов и без такового, было показано, что на момент окончания лечения пациентки, у которых трансформация эндометрия была расценена как адекватная имели 2-3 стадию патоморфоза, а отношение ПР/ЭР составило 2.0, тогда как при невозможности переноса вследствие тонкого эндометрия, после окончания лечения диагностирован полный патоморфоз с развитием атрофических и фиброзных изменений в эндометрии. При этом рецепторы к прогестерону и эстрогенам в эндометрии либо не определялись, либо составили для ПР не более 2-х баллов, ЭР не более 3-х баллов.

Частота наступления беременности оказалась низкой и составила 9.2% на перенос эмбриона.

По данным проведенного исследования основным лимитирующим фактором, ограничивающим эффективность лечения явилось недостаточная



толщина и структура эндометрия на день переноса, что имело место у более чем половины больных.

Перенос криоконсервированных эмбрионов провели в 173 циклах. В эту группу вошли пациентки, имеющие криоконсервированные эмбрионы до начала лечения – 33 женщины, при проведенной сегментации цикла в программах ЭКО и пациентки, у которых беременность не наступила при переносе нативного эмбриона и были криоконсервированы оставшиеся эмбрионы.

### **Перенос криоконсервированных эмбрионов в естественном цикле.**

Из 173 циклов с переносом криоконсервированных эмбрионов лишь в 68 случаях удалось провести перенос эмбрионов в естественном цикле. Эти пациентки имели регулярный менструальный цикл с подтвержденной овуляцией. Следует отметить, что у 33 женщин эмбрионы были криоконсервированы предварительно, до начала лечения, вследствие снижения овариального резерва. Из 15 пациенток, у 12 также были снижены показатели овариального резерва. Вследствие этого, количество криоконсервированных эмбрионов на пациентку составило  $2.7 \pm 0.8$ , а их качество соответствовало ВВ и ВС по классификации Гарднера. Проведено мониторинг овуляции, структуры и толщины эндометрия. На 3-м месяце наблюдения параметры эндометрия были расценены как удовлетворительные. Преовуляторная толщина эндометрия составила  $8.1 \pm 0.7$  мм, эндометрий имел трехслойную структуру. На 6-й день лютеиновой фазы толщины эндометрия составила  $8.0 \pm 0.8$  мм. Был произведен перенос размороженного эмбриона. Беременность наступила у 7 пациенток – 14,5%, что связано, скорее всего, со сниженным качеством переносимых эмбрионов и старшим возрастом больных.

51 пациентка имела нарушение менструального цикла и хроническую ановуляцию, в связи с чем перенос в естественном менструальном цикле был невозможен. Так же нежелательно было назначение циклической гормональной

терапии, предполагающей использование экзогенных эстрогенов. Были предприняты попытки переноса эмбрионов в индуцированном цикле с использованием минимальной стимуляции в протоколе с ингибиторами ароматазы. Выбор ингибиторов ароматазы в противовес кломифенцитрату базировался на отсутствии у ингибиторов ароматазы периферического антиэстрогенного эффекта и негативного влияния на эндометрий.

Схема стимуляции представлена на рисунке 15.

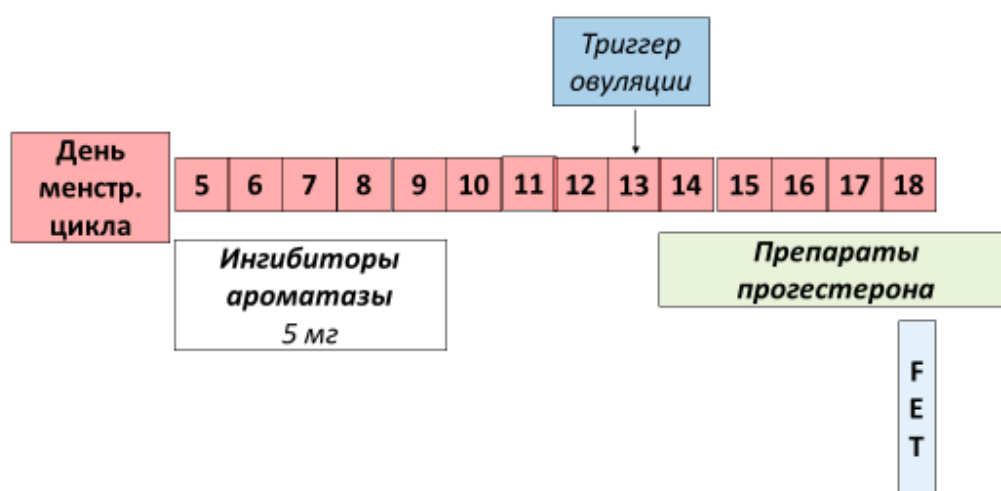


Рисунок 15. Схема модифицированной подготовки эндометрия к криопереносу эмбриона.

С 3-го дня менструальной реакции, вызванной препаратами прогестерона, назначили летрозол в дозе 5 мг в течении 5 дней. У 38 пациенток имела место закономерная реакция в виде роста одного доминантного фолликула, достигшего преовуляторных размеров к 11 – 12 дню цикла. У 13 женщин для формирования роста фолликула добавляли малые дозы ГТ. На 9-10-11 дни цикла дополнительно вводили ГТ в дозе 150МЕ в сутки. В качестве триггера овуляции использовали хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в дозе 5 тыс. ЕД. На 6-й день ЛФ

при толщине эндометрия не менее 7.5 мм в полость матки переносили один эмбрион, предварительно размороженный.

Частота наступления беременности на перенос эмбриона составила 25% - забеременели 13 женщин.

Таким образом, показаниями для использования методов ВРТ целью достижения беременности явились:

- Нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи/олигоменореи,
- хроническая ановуляция,
- наличие сопутствующих факторов бесплодия,
- поздний репродуктивный возраст,
- отсутствие беременности в течении 4-6 месяцев после завершения лечения.

Анализ общей эффективности лечения, направленного на достижение беременности у женщин, леченных по поводу атипической гиперплазии и рака эндометрия IA стадии показал, что число забеременевших составило 47 женщин – 34,5% от общего числа пациенток (136 женщин), желающих реализовать репродуктивную функцию после завершения лечения по поводу атипической гиперплазии и рака эндометрия IA стадии.

Полученные достаточно высокие результаты лечения обеспечены, с нашей точки зрения, персонифицированной тактикой ведения пациенток. А именно: определение больных, которые могут беременеть самостоятельно, предварительной криоконсервацией репродуктивного материала у женщин, имеющих исходно сниженные показатели овариального резерва, сегментацией цикла ЭКО при констатации «тонкого эндометрия», применением

модифицированных протоколов стимуляции при переносе криоконсервированных эмбрионов при стойкой ановуляции.

Вместе с тем, факторами, лимитирующими эффективность лечения является формирование атрофии эндометрия с отсутствием рецепторов к половым стероидам вследствие лечения, выраженные эндокринно-метаболические нарушения, диагностируемые у большей половины больных, высокая частота рецидивирования патологического процесса, значительно сужающая временные рамки для достижения беременности..

### **3.3.6. Анализ течения беременностей и родоразрешения**

Проведен анализ течения беременности у 47 женщин, из них у 18 беременность наступила самостоятельно, у 29 в программах ЭКО.

У 6 пациенток беременность оказалась неразвивающийся, причем, все беременности наступили в программах ЭКО, тогда как самостоятельно наступившие беременности развивались. Частота неразвивающихся беременностей составила 20,6%, что сопоставимо с общими результатами программ ЭКО. У одной пациентки диагностирована эктопическая (трубная) беременность. 19 беременностей прогрессируют, 20 женщин родили. Из них при доношенной беременности 18 беременных, у 2-х – преждевременные роды в сроках 34-35 нед. Все дети живы.

Четыре женщины родоразрешены путем операции кесарева сечения по сумме относительных показаний, остальные 16 рожали через естественные родовые пути. Ни в одном случае матка не удалена, хотя этот вопрос обсуждается в литературе [75].

Примером течения заболевания после родоразрешения служит следующий клинический случай.

Клинический случай 1 – пациентка Е., 36 лет. Направлена онкогинекологом после органосохраняющего лечения рака эндометрия IA стадии с целью

достижения беременности. На момент обращения к репродуктологу у пациентки по результатам гистологического исследования была диагностирована железистая гиперплазия эндометрия без атипии. Учитывая наличие СПКЯ и вторичной аменореи, подтвержденного данными лабораторных исследований, после междисциплинарного консилиума пациентке рекомендовано достижение беременности в программе ЭКО. С целью регуляции менструального цикла пациентке был назначен прием препаратов прогестерона, на фоне менструальноподобной реакции начата овариальная стимуляция функции яичников. Стартовая доза гонадотропинов составила 225МЕ фоллитропина  $\alpha$ , стимуляция яичников продолжалась в течение 13 дней, суммарная доза гонадотропинов составила 2125 МЕ. Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормонов не назначались, ввиду отсутствия паразитарного пика ЛГ учитывая наличие синдрома поликистозных яичников у пациентки. Триггером овуляции назначен Хорионический гонадотропин человека на 13-й день стимуляции овуляции. Произведена трансвагинальная пункция фолликулов, получено 20 ооцитов, из них 18 зрелых ооцитов МП. На третьи сутки после трансвагинальной пункции фолликулов междисциплинарным консилиумом принято решение о переносе 1 эмбриона третьих суток культивации в полость матки. На 14-й день после переноса эмбриона, у пациентки диагностирован положительный результат согласно уровню  $\beta$ -ХГЧ в крови, далее по результатам УЗИ-мониторинга диагностирована прогрессирующая маточная беременность. Данная беременность пациентки была первая, протекала с осложнениями – многократные госпитализации ввиду симптоматики угрожающего выкидыша и маточных кровотечений. Роды произошли самопроизвольно на 33 неделе беременности, оценка новорожденного по шкале Апгар составила 6/8 баллов, в родильном зале проведены реанимационные мероприятия, в стабильно тяжелом состоянии ребенок переведен в отделение хирургии новорожденных, проведен курс стационарного лечения, лечебный эффект достигнут, ребенок выписан в

удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога и педиатра по месту жительства.

После выписки, пациентка также находилась под амбулаторным наблюдением по месту жительства, регулярно обращалась к лечащему врачу-онкогинекологу ФГБУ НМЦ АГП. Через 3 месяца после родов на основании плановой пайпель-биопсии эндометрия у пациентки обнаружен рецидив – по результатам гистологического исследования биоптата эндометрия диагностирована атипичная гиперплазия эндометрия. Ввиду нежелания пациентки продолжать лечение онкологического заболевания консервативно, произведена радикальная операция – экстирпация матки с маточными трубами. Хранятся 6 криоконсервированных бластоцист.

В нашей практике имел место довольно редко встречающийся клинический случай формирования пузырного заноса у пациентки с атипичной гиперплазией эндометрия в анамнезе, которой в естественном цикле проведен криоперенос ранее консервированной бластоцисты.

Клинический случай 2 – пациентка М., 36 лет.

Направлена онкогинекологом с целью достижения беременности после органосохраняющего лечения атипичной гиперплазии эндометрия – в течение шести месяцев пациентка носила ВМС Мирена, после чего произведена диагностическая гистероскопия с гистологическим исследованием биоптата эндометрия, по результатам которого диагностирован противоопухолевый патоморфоз 2 степени. По желанию пациентки, проведены 3 попытки ЭКО в «естественном цикле», каждый раз получали зрелый ооцит, а также до 5х суток культивировалась бластоциста качества ЗВС, производился перенос в лечебном цикле, однако беременность не наступала. Через 6 месяцев после окончания лечения ввиду ненаступления беременности у пациентки диагностирован рецидив – по результатам пайпель-биопсии эндометрия диагностирована

атипическая гиперплазия эндометрия, вследствие чего было повторно проведено гормональное лечение ВМС Мирена.

Через 3 месяца по результатам пайпель-биопсии эндометрия у пациентки атипических клеток не обнаружено, и возобновлены попытки достижения беременности – проведена стимуляция овуляции по стандартному протоколу с ант-ГнРГ, стартовая доза гонадотропинов составила 225МЕ. Произведен перенос 1 эмбриона качества 4BC в лечебном цикле, а также 4 эмбриона криоконсервированы. Беременность не наступила, и пациентка обратилась с целью достижения беременности в программе криопереноса. Проводилось динамическое УЗИ-мониторирование естественного цикла, и на 5-й день поддержки лютеиновой фазы произведен перенос 1 бластоцисты в полость матки. Хетчинг не произволился. На 14-й день после криопереноса у пациентки диагностирован положительный тест на в-ХГЧ в крови. На 25 день после переноса при УЗ исследовании диагностирована монохориальная двойня и картина, наиболее характерная для пузырного заноса (рисунок 16). Сердцебиение одного плодного яйца визуализировалось слабо – имелась брадикардия. Пациентка была госпитализирована в отделение невынашивания беременности, однако положительной динамики не наблюдалось, сердцебиение не визуализировалось. Проведена вакуум-аспирация содержимого полости матки, по результатам генетического исследования кариотипа абортуса – кариотип ХУ нормальный мужской. По результатам гистологического исследования биоптата эндометрия – децидуальная ткань с дистрофическими изменениями с очагами лейкоцитарного детрита, мезенхимальные и эмбриональные ворсины хориона бессосудистые, покрыты двуслойным трофобластом, часть из них имеет фестончатую форму с пролиферацией трофобласта по поверхности, с трофобластическими псевдосоединениями. В межворсинчатом пространстве скопления небольшое количество фибриноида, элементы трофобласта с дистрофией без атипии. Гравидарный эндометрий с обратным развитием после нарушенной

беременности, выявляется микроочаг (0,2 см) атипической гиперплазии (железистые структуры без гравидарных изменений с атипией ядер, с формированием-железисто-криброзной структуры). В настоящее время пациентка проходит дообследование.

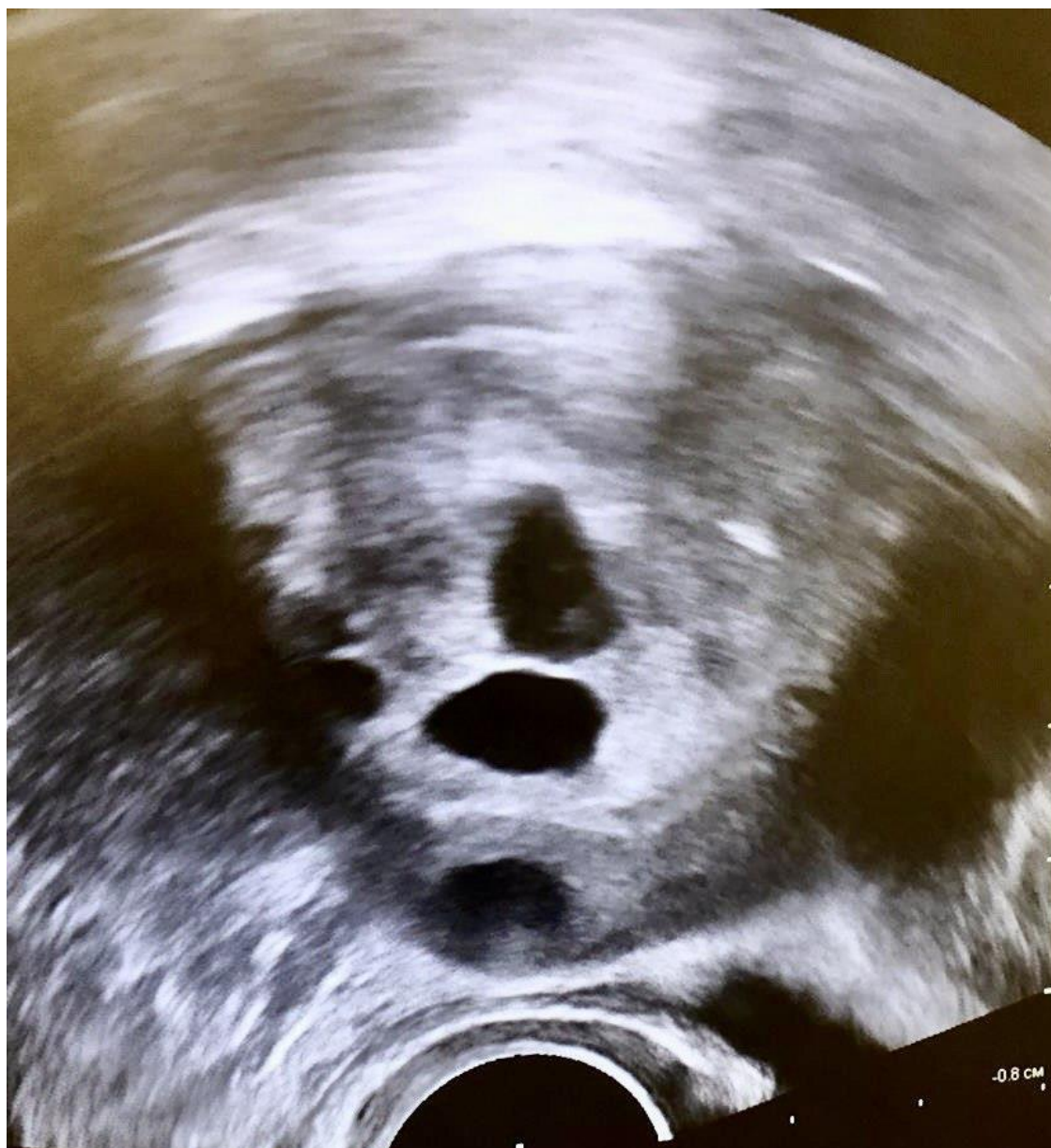


Рисунок 16. Множественные плодные яйца в полости матки.

Полученные результаты показали, что вопрос о дальнейшем ведении родивших пациенток надо решать до родоразрешения. В случаях реализации



репродуктивной функции, отсутствия желания еще иметь беременность и наличии факторов высокого риска рецидивирования онкологического процесса, матку лучше удалить. Если женщина хочет еще иметь детей и настроена на сохранение матки, то сразу же после завершения беременности необходимо начать гормонотерапию.

## ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов

Рак эндометрия, или РТМ, – одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой сферы. В течение последних 3 десятилетий во всех экономически развитых странах отмечен неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия. В настоящее время частота встречаемости РТМ составляет 19,5 на 100 000 женского населения, т.е. за последние 30 лет она возросла в 3 раза. В США рак эндометрия занимает 1-е место среди онкологических заболеваний репродуктивной системы [9, 10].

В нашей стране рак эндометрия занимает 2-е место среди онкологических болезней у женщин, уступая раку молочной железы, более того, наблюдается неуклонное увеличение числа женщин молодого возраста среди заболевших раком эндометрия [95].

Что касается атипической гиперплазии эндометрия, то эта патология относится к разряду предраковых заболеваний, не входит в регистр онкологических болезней, относится к широкой группе гиперпластических процессов, в связи с чем, истинную частоту встречаемости патологии установить трудно [96]. Вместе с тем, подходы к лечению атипической гиперплазии и начального рака эндометрия в принципе, совпадают. Кроме того, как следует из данных литературы и результатов проведенного исследования, заболевание может манифестировать как атипическая гиперплазия, в последующем устанавливается диагноз рака эндометрия и наоборот, в процессе лечения и после него рак эндометрия может трансформироваться в морфологическую картину атипической гиперплазии. Вряд ли разделение на разные нозологические группы является обоснованным, тем более что по протоколам атипическую гиперплазию должны лечить гинекологи, а рак эндометрия онкологи.

Одним из приоритетных направлений онкологии является определение факторов риска формирования тех или иных онкологических заболеваний. К сожалению, в отношении большинства нозологических форм рака сведения о

факторах риска развития заболевания не достигают объективных результатов, даже, если исследования проводятся с использованием молекулярно-генетических методов. Рак эндометрия занимает особое место среди когорты онкологических болезней, т.к. еще в 20-м веке исследователи доказали гормональную зависимость формирования рака эндометрия и определили факторы, предрасполагающие к развитию заболевания [97, 98]. Определение предрасполагающих факторов особенно важно для предупреждения и ранней диагностики рака эндометрия, т.к. во многих случаях заболевание протекает бессимптомно и является случайной находкой. Авторы указывают на значение ожирения, нарушений менструального цикла, позднего деторождения, поликистозных яичников и СПКЯ в формировании первого патогенетического типа рака эндометрия.

Я.В. Бохман в 1983г. представил гипотезу о том, что комплекс эндокринных и метаболических нарушений, возникающих задолго до развития карциномы, определяет биологические особенности опухоли.

Тем не менее, до сих пор не сформирована единая патогенетически обоснованная тактика ведения больных, направленная на выявление факторов риска формирования рака эндометрия и профилактики развития заболевания.

Исходя из вышесказанного на первом этапе настоящего исследования мы провели скрупулезный анализ анамнестических, клинических и лабораторных характеристик больных атипичской гиперплазией и раком эндометрия 1А стадии, направленных онкологами для решения вопроса о способах достижения беременности.

Наши данные подтвердили тот факт, что клиническая манифестация начальных форм рака и атипичской гиперплазии эндометрия затруднительна и не имеет определенной выраженности. В настоящем исследовании у 89% женщин (134 пациентки) патология эндометрия была обнаружена во время ультразвукового обследования в рамках диспансерного наблюдения и

классифицирована как полип либо гиперплазии эндометрия. У 36% исследованных женщин (54 пациентки) патология эндометрия обнаружена во время обследования по месту жительства по поводу бесплодия и подготовки к проведению программы ЭКО. Среди обследованных пациенток имелся небольшой процент женщин – 11% (16 человек) у которых манифестация заболевания была сопряжена с аномальным или ациклическим маточным кровотечением. При последующим гистологическом исследовании у всех пациенток диагностировано наличие атипических клеток, это позволяет считать атипическую гиперплазию и рак эндометрия гистологическим диагнозом и еще раз подчеркивает необходимость тщательного анамнестического, клинического и лабораторного обследования пациенток и выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания.

Мы обследовали 150 пациенток, направленных онкогинекологом, 78 имели диагноз атипическая гиперплазия эндометрия, 72 – рак эндометрия 1А стадии.

Из данных анамнеза удалось выяснить, что у 18% женщин есть указания на наличие в семье близких родственников (мама, сестра), имеющих эндокринно-метаболические заболевания, нарушение менструального цикла и бесплодие.

В общей группе исследования была определена частота встречаемости эндокринных и метаболических нарушений, патогномичных, по мнению большинства исследователей, для развития гиперпластических процессов и рака эндометрия.

Частота встречаемости эндокринно-метаболических нарушений в общей группе больных составила 63%, что подтвердило мнение других исследователей о том, что формирование гиперпластических процессов эндометрия ассоциировано с эндокринно-метаболическими нарушениями у пациенток [37, 38, 47]. Детальный анализ характера и выраженности встречаемых нарушений в зависимости от наличия атипической гиперплазии или рака эндометрия позволил выявить ряд отличий.

Так, поликистозные яичники диагностированы у 21% больных 1 группы и 35% – второй. В то время, как ациклические маточные кровотечения, как патогномоничный клинический симптом патологии эндометрия, диагностированы лишь у 7% больных, что еще раз подчеркивает бессимптомность течения заболевания на ранних этапах.

Частота встречаемости избыточной массы тела не различалась в группах, составив 61,5% больных и 66,7%, соответственно, из них 44,0% больных с атипической гиперплазией эндометрия и 54,2% больных раком матки имели типичный висцеральный тип ожирения.

В тоже время, такое серьезное заболевание, как сахарный диабет 2-го типа выявлен у 5,1% и у 20,8% пациенток, соответственно. Сходные данные были получены в отношении гиперинсулинемии.

Инсулинорезистентность выявлена у пациенток обеих групп, но частота встречаемости этого фактора была в 2 раза выше при раке матки по сравнению с атипической гиперплазией – 17% и 32%, соответственно.

Что касается гиперандрогении и гирсутизма, то эти характеристики в 2 раза чаще наблюдались у больных раком матки по сравнению с атипической гиперплазией эндометрия – 10,3% против 22,2% и 16,7% против 30,6%, соответственно.

У больных раком матки несколько чаще диагностирована артериальная гипертензия по сравнению с пациентками, имеющими атипическую гиперплазию эндометрия – 38,9% и 29,5%, соответственно.

С частотой (51% и 84%, соответственно) в обеих группах выявлены нарушения менструального цикла. Характер этих нарушений различался. У больных раком матки с менархе диагностирована олигоменорея (45%) или вторичная аменорея (6%), тогда как пациентки, имеющие атипическую гиперплазию эндометрия, характеризовались «длинным», через 35-45 дней, но относительно стабильным менструальным циклом. Кроме того, все больные

раком эндометрия имели ановуляцию, тогда как при атипической гиперплазии ановуляторные циклы чередовались с овуляторным, но овуляция регистрировалась не ранее 17-18 дня цикла.

Поликистозное строение яичников определялось у 5% женщин с атипической гиперплазией эндометрия, и у 21% раком матки. Однако, характер строения яичников различался, если при атипической гиперплазии яичники имели мультифолликулярное строение, то при раке эндометрия типичные склерокистозные яичники.

Проведенный анализ несомненно подтвердил ассоциацию гиперпластических процессов с эндокринно-метаболическими нарушениями у пациенток, при этом при раке эндометрия эти нарушения встречались чаще, чем у больных, имеющих атипическую гиперплазию, были более выраженными с формированием у 37,4 % больных типичного СПКЯ, фенотипа А. Следует заметить, что подавляющее большинство женщин имели нарушения менструального цикла и метаболические проблемы с менархе, но лишь незначительная часть из них наблюдались у детского, затем у взрослого гинеколога. Ни одна из пациенток систематически не лечилась, что, несомненно, представляет значительную проблему организации медицинской помощи этому контингенту больных.

Были исследованы гормональные характеристики пациенток. Данные гормонального обследования также различались среди пациенток 2-х групп. Характерным явился тот факт, что базальный уровень эстрадиола у больных с атипической гиперплазией эндометрия был несколько выше, чем при раке, однако эти различия не достигли уровня достоверности. В то же время у всех больных раком эндометрия зарегистрирована стойкая ановуляция и соответственно, гиперэстрогения без «защиты» прогестероном. Кроме того, в отличие от женщин с атипической гиперплазией эндометрия регистрировались повышенные концентрации ЛГ и тестостерона. При наличии атипической гиперплазии

эндометрия ановуляция диагностирована у 34% больных, олигоовуляция у 29%. Причем, среди женщин, имеющих овуляторный цикл, овуляция регистрировалась не раньше 17-18 дня цикла, что также подтверждает наличие относительной гиперэстрогении. Полученные данные подтвердили тот факт, что патогенетической основой формирования гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогения на фоне ановуляции или олигоовуляции. Иммуногистохимическое исследование эндометрия подтверждает сделанный вывод. Так, отношение прогестероновых рецепторов к рецепторам эстрогенов при раке эндометрия составило 0.2, при атипической гиперплазии – 0.6, тогда как нижняя граница нормы по данным исследований не менее 2.0 [36].

Проведенный этап исследования позволил сделать заключение, что в основе формирования 1-го патогенетического типа рака эндометрия лежит гиперандрогения, относительная гиперэстрогения вследствие отсутствия прогестеронового влияния и инсулинорезистентность у женщин, имеющих нарушение менструального цикла с менархе по типу вторичной аменореи или олигоменореи с задержками менструации до 6 мес, ановуляцией. Характерны висцеральный тип ожирения, повышенные концентрации андрогенов и ЛГ, склерокистозные яичники. Формирование атипической гиперплазии сопряжено с избыточной массой тела у 61,5% больных, преимущественно гиноидным типом ожирения «длинным» менструальным циклом, олигоовуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы, относительной гиперэстрогенией, мультифолликулярными яичниками при УЗ исследовании.

В целом, патогенетическую модель формирования атипической гиперплазии и рака эндометрия можно представить как: факторы риска (ожирение, гипертензия, инсулинорезистентность) – нарушение менструального цикла по типу олиго-аменореи – ановуляция – поликистозные яичники - гиперэстрогения/гиперандрогения – атипическая гиперплазия/рак эндометрия.

Естественно, что реализация представленной модели происходит при отсутствии лечения метаболических, эндокринных нарушений, гормональной коррекции нарушений менструального цикла.

Длительное время лечением начальных форм рака матки было удаление матки с трубами, часто пангистерэктомия, что было оправдано с онкологической точки зрения [99–101]. Однако, ряд современных тенденций, к которым можно отнести развитие фармакологии, накопление опыта консервативного лечения рака матки и социальные потребности, а именно, желание женщины сохранить репродуктивную функцию и отсутствие у нее детей, привело к формированию и развитию нового направления в онкологической практике при лечении начальных форм рака эндометрия – самостоятельной гормонотерапии. Следует заметить, что возможность лечения начальных форм рака матки препаратами прогестерона обсуждалась довольно давно [102–105]. В настоящий период времени сформированы показания для самостоятельной гормонотерапии при атипичской гиперплазии и начальных формах рака эндометрия – первая стадия заболевания, отсутствие инвазии в миометрий, молодой возраст и желание женщины родить ребенка. В целом, определены схемы лечения – внутриматочное введение левоноргестрелсодержащей ВМК, что обеспечивает местную, таргетную терапию онкологического процесса и а-ГнРГ, обеспечивающее общее подавление уровней эстрогенов [88, 106, 107]. Большинство специалистов подтверждают эффективность лечения, продолжающегося, как правило, в течении 6-8 месяцев [88, 106, 107]. В тоже время, частота рецидивирования заболевания высока, по данным ряда авторов от 20 до 40% и рецидив происходит в течении 6-8 месяцев, что закономерно, ведь остаются факторы риска, предрасполагающие к рецидивированию заболевания. В нашем исследовании рецидив при атипичской гиперплазии произошел у 33% больных, при раке эндометрия у 48%, в течении 6-10 месяцев от окончания лечения. Следовательно, самостоятельную гормонотерапию следует рассматривать как паллиативную терапию,



обеспечивающую ремиссию заболевания для достижения беременности в кратчайшие сроки. Известно, что беременность является протективным фактором риска развития заболевания [108–110]. Более того, настоящее исследование показало, что через 6 месяцев лечения у 52% женщин с атипической гиперплазией эндометрия и у 64% больных раком эндометрия формируется состояние полного лечебного патоморфоза, характеризующегося атрофией эндометрия, а также отсутствием рецепции к половым стероидам. С позиций репродуктивной медицины это состояние трактуется как маточная форма бесплодия, к которой приводит не только лечение, но и многочисленные выскабливания матки.

Таким образом формируется своего рода «порочный круг», с одной стороны, беременность должна быть достигнута в кратчайшие сроки после завершения лечения, с другой, отсутствие полноценного эндометрия препятствует достижению беременности.

Решению этого вопроса был посвящен следующий раздел настоящей работы.

Было показано, что у большинства больных группы, имеющих атипическую гиперплазию эндометрия – 61% (53 женщин) уже на 3-м месяце лечения соотношение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов соответствовали таковым в норме, у 87% пациенток не было диагностировано наличие атипических клеток в биоптатах, а гистологическая картина была представлена железистым эндометрием в стадии пролиферации. тогда как у больных раком эндометрия показатели нормы были достигнуты 65% больных к 6-му месяцу лечения.

Был проведен сравнительный корреляционный анализ состояния эндометрия у пациенток групп исследования через 3 и 6 месяцев лечения.

У 61% женщин с атипической гиперплазией эндометрия соотношение ПР/ЭР соответствовало норме – 2.0, у 39% приближалось к норме и составило приблизительно 1.6-1.8. В то время как у 89% пациенток не было

диагностировано наличие атипических клеток в биоптатах, а гистологическая картина была представлена железистым эндометрием в стадии пролиферации. При продолжающемся лечении этой группы больных до 6 месяцев во всех случаях не обнаруживались атипические клетки в эндометрии. В то же время, лишь у 3-х женщин было зарегистрировано наличие клеток функционального эндометрия, у других – различная степень лечебного патоморфоза и нормализация рецепторов половых стероидов. При этом, у 52% женщин достигнут полный лечебный патоморфоз, характеризующийся атрофией и фиброзированием эндометрия. Таким образом, у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия через 3 месяца лечения соотношение прогестероновых и эстрогенных рецепторов соответствовало норме, атипические клетки не обнаружены, при этом функциональный слой эндометрия не повреждался. При продолжении лечения до 6 месяцев у 52% этой группы больных регистрировалась атрофия эндометрия и ликвидация функциональных клеток, что, несомненно, создает трудности для реализации репродуктивной функции. В этой связи, мы сочли возможным проводить программы лечения, направленные на достижение беременности у больных, имеющих атипическую гиперплазию через три месяца лечения, при условии отсутствия атипических клеток и наличия функционального эндометрия в стадии пролиферации.

Вместе с тем, лишь у 29% больных раком эндометрия через 3 месяца лечение соотношение ПР/ЭР приближалось к нормальному, составив 1.5. У остальной части женщин отмечена явная гиперэстрогения и преобладание эстрогеновых рецепторов, соотношение ПР/ЭР составило 0.6. При этом, у 71% женщин обнаружены в биоптатах атипические клетки. У 29% атипические клетки не выявлены, эндометрий представлен гиперплазией – 20% простой железистой, 9% – сочетанной и комплексной.

Через 6 месяцев лечения у 65% больных отмечена нормализация соотношения прогестероновых и эстрогенных рецепторов (коэффициент  $1.8 \pm 0.3$ ), у 35% преобладала гиперэстрогения (коэффициент  $-0.7 \pm 0.4$ ).

При гистологическом исследовании эндометрия у 78% пациенток не было обнаружено атипических клеток, лечебный патоморфоз был достигнут у 64% больных, при этом полный патоморфоз наблюдали у 38% больных.

При сопоставлении состояния полного патоморфоза с коэффициентом, отражающем соотношение ПР/ЭР, было получено несоответствие этих параметров. Из 39 пациенток с диагностированным патоморфозом эндометрия, у 19 соотношение ПР/ЭР соответствовало или приближалось к норме, составив  $1.9 \pm 0.1$ . У других 20 при наличии гистологического патоморфоза, диагностирована гиперэстрогения, коэффициент ПР/ЭР составил  $0.8 \pm 0.2$ . Эти данные позволили прийти к выводу, что при наличии рака эндометрия необходимо продолжать лечение не менее 6 мес, но и в случаях достижения патоморфоза эндометрия, соотношение ПР/ЭР достигало нормальных значений не у всех больных, что свидетельствовало о наличии относительной гиперэстрогении.

Анализируя значение этого факта, был проведен анализ частоты рецидивирования онкологического процесса у женщин с достигнутым лечебным патоморфозом эндометрия, но имеющим различный коэффициент соотношения рецепторов к прогестерону и эстрадиолу. Коэффициент ПР/ЭР меньше 2.0 имел место всего у 21% пациенток без рецидива и у 85% пациенток с рецидивом заболевания.

Таким образом, прогностически неблагоприятным фактором для рецидивирования онкологического процесса по результатам проведенного исследования явилась сохраняющаяся относительная гиперэстрогения, определяемая по коэффициенту рецепторов к прогестерону и эстрогенам, даже при достижении лечебного патоморфоза при гистологическом исследовании эндометрия.

У 3 женщин с аденокарциномой матки излечения не было достигнуто через 6 месяцев использования ВМК в сочетании с а-ГнРГ. При этом, диагностирована гиперэстрогения, коэффициент ПР/ЭР практически не отличался от исходного и составил  $0.5 \pm 0.2$ . Эти пациентки были направлены к онкологам для решения вопроса о хирургическом лечении.

Мы попытались провести корреляционный анализ между клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками пациенток. Было показано, что неблагоприятную группу пациенток как по высокому риску рецидивирования онкологического процесса, так и плохого ответа на самостоятельную гормонотерапию, составили женщины, имеющие выраженные эндокринно-метаболические нарушения, а именно, классический СПКЯ. Для этих больных характерными симптомами явилась аменорея, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа, артериальная гипертензия, гиперандрогения, поликистозные яичники с выраженной гиперплазией стромы.

На следующем этапе работы было проведено лечение, направленное на достижение беременности или сохранения репродуктивного материала путем криоконсервации ооцитов/эмбрионов, полученных в программах ЭКО.

Следует сказать, что сведения о частоте беременностей у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия после завершения самостоятельной гормонотерапии весьма неоднородны. Ряд авторов указывает на низкую частоту беременностей, не более 12-15% от числа наблюдаемых женщин, другие говорят о наступлении беременности у 18-20% больных [88, 94, 111, 112]. Вместе с тем, в доступной литературе мы не встретили скрупулезного и объективного анализа причин низкой частоты наступления беременности, показаний для естественного зачатия или необходимости проведения программы ЭКО.

Привлекают внимание работы отечественных авторов, посвященные фертильности пациенток после завершения самостоятельной гормонотерапии.

Специалистами института им. Герцена представлена работа в которой указывается, что за время наблюдения у 35 женщин из 125 отмечено 40 беременностей, 24 из них закончились рождением здоровых детей, 6 – искусственными абортами, 9 – самопроизвольными выкидышами и 1 женщина на момент проведения исследования находилась во II триместре беременности. Сроки наблюдения за представленной группой больных колебались от 2 до 25 лет. Более половины из них прослежены свыше 10 лет.

В оригинальной статье датированной 2012 годом О.В. Новикова и соавт. опубликовали следующие результаты клинического наблюдения консервативного лечения 121 пациентки с атипической гиперплазией (АГЭ) и начальным раком эндометрия (РЭ) с сохранением фертильности. При АГЭ (n=56) в течение 6 месяцев использовали гормоносодержащую ВМК «Мирена». Эффективность лечения составила 91 %, частота рецидивов 16 %, беременности наступили у 16 % пациенток. При РЭ (n=65) гормонотерапия проводилась в течение 6 месяцев с использованием ВМК «Мирена» и а-ГнРГ препарата Золадекс. Эффективность составила 79 %, частота рецидивов 22 %, беременности наступили у 24 % пациенток. На основании собственных данных и результатов других исследований авторы обсуждают преимущества и риски самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ у женщин репродуктивного возраста

В настоящем исследовании мы попытались разработать персонифицированную тактику ведения пациенток в зависимости от прогноза рецидивирования заболевания, состояния репродуктивной системы и репродуктивных намерений больных.

Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов проведена у 47 (22%) из общего числа пациенток перед началом терапии атипической гиперплазии или рака эндометрия, хотя предполагаемая терапия не относилась к разряду

гонадотоксичной. Планировалось введение ВМК «Мирена» и назначение а-ГнРГ в течение 6 месяцев.

Показания для предварительной криоконсервации репродуктивного материала можно разделить на две группы факторов: женщины старшего возраста (средний возраст составил  $37,6 \pm 2.4$  лет) имели исходно сниженные показатели овариального резерва и предстоящее лечение могло негативно отразиться на состоянии яичников; Молодые женщины (средний возраст  $24.7 \pm 1.8$  лет) не имели определенных репродуктивных намерений, не знали, когда они будут решать вопрос деторождения, в то же время опасались рецидива заболевания и решили сохранить свои яйцеклетки. Эти пациентки имели нормальные или высокие показатели овариального резерва, большая часть из них имели факторы риска, предрасполагающие к рецидивированию заболевания.

Стимуляцию яичников в обеих группах проводили стандартно, в протоколе с антРГ.

Закономерно, что у пациенток второй группы были использованы меньшие дозы гонадотропинов, 43% случаев проведена замена триггера овуляции в силу гиперответа яичников, в то же время, среднее число полученных ооцитов составило  $17.2 \pm 5.4$ . Ооциты были криоконсервированы. У женщин первой группы, старшего возраста при сниженных показателях овариального резерва, стимуляцию яичников проводили высокими дозами гонадотропинов -225 – 300Ме в день, среднее число полученных ооцитов составило  $6.8 \pm 2.4$ . У подавляющего числа пациенток (87%) полученные ооциты были оплодотворены, при этом у 65% из них спермой партнера, у 35% спермой донора по желанию женщины. Криоконсервировано  $6.1 \pm 2.8$  эмбрионов в среднем на цикл лечения.

Важной задачей настоящей работы явилось определение группы женщин, которые могут забеременеть самостоятельно после окончания лечения. Клиническая практика показывает, что, зачастую, врачи рекомендуют пациентке забеременеть в кратчайшие сроки, но при этом не учитывают возможности для

самостоятельной беременности, состояние репродуктивной системы женщины и ее партнера, что приводит к формированию рецидивов заболевания при отсутствии беременности.

Были определены характеристики больных, дающие возможность планировать наступление самостоятельной беременности. Ими явились:

- возраст больных до 35 лет;
- регулярный овуляторный менструальный цикл;
- проходимые маточные трубы и отсутствие других заболеваний репродуктивной системы (миомы матки, эндометриоз);
- фертильная сперма мужа/партнера.

У всех пациенток после завершения лечения был диагностировано отсутствие атипических клеток и лечебный патоморфоз различной степени.

При этом, у 10 пациенток после завершения лечения диагностирован полный патоморфоз, у 10 патоморфоз 2-3 степени с отсутствием атипических клеток. Более того, у 3-х из них диагностирована простая железистая гиперплазия.

Результаты иммуногистохимического исследования, проведенного пациенткам, показали, что коэффициент отношения ПР/ЭР у пациенток с полным лечебным патоморфозом составил 2.1, при патоморфозе 2-3 степени – 1.8, при обнаружении простой железистой гиперплазии – 1.2.

В течении первого цикла после завершения лечения проведена оценка функции яичников у исследуемой группы больных.

По данным динамического мониторинга восстановление овуляции после завершения лечения наблюдали в течении 1-2-х менструальных циклов у всех пациенток, имеющих до лечения регулярный овуляторный менструальный цикл.

При динамическом УЗИ в течении 2-х менструальных циклов достаточные характеристики эндометрия, его толщина и структура в преовуляторный период и на 5-6 день лютеиновой фазы были зарегистрированы у 6 пациенток с

патоморфозом 2-3ст. и лишь у 2 с полным патоморфозом 4 стадии. Тем не менее, беременность наступила самостоятельно у 18 женщин, что составило 100%

Таким образом, естественная беременность возможна у пациенток молодого возраста, имеющих регулярный менструальный цикл и стабильную овуляцию, не имеющих других факторов бесплодия, при нормальной трансформации эндометрия, которая имеет место при достижении лечебного патоморфоза 2-3ст.

Следует заметить, что наличие у женщин с атипической гиперплазией эндометрия и раком 1 патогенетического типа, доля пациенток, имеющих возможность беременеть самостоятельно оказалась весьма небольшой и составила 12 % (18 больных) от общей группы исследования. По нашим данным, беременность наступает в течение первых 2-6 менструальных циклов после окончания лечения, что дает возможность считать этот период времени наиболее перспективным для естественного зачатия. При отсутствии беременности через 6 месяцев после окончания лечения и благоприятных условиях для ее наступления целесообразно ставить вопрос об использовании вспомогательных репродуктивных технологий, учитывая риск рецидивирования онкологического процесса.

У 132 пациенток (88%) беременность была возможна лишь с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Разработаны показания для использования ВРТ у больных, имеющих в анамнезе атипическую гиперплазию или рак эндометрия. Ими явились:

- нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи/олигоменореи;
- хроническая ановуляция;
- наличие сопутствующих факторов бесплодия;
- поздний репродуктивный возраст;
- отсутствие беременности в течении 4-6 месяцев после завершения лечения.



Представленные показания являются, в основном, соответствующими общепринятым для проведения программ ЭКО. Дискуссию могут вызывать чисто эндокринные формы бесплодия, обусловленные ановуляцией при отсутствии других факторов инфертильности [113]. В этих случаях общепринятой тактикой достижения беременности у молодых женщин является проведение стимуляции яичников для естественного зачатия в течении 6-8 месяцев. Специалисты рекомендуют использовать кломифенцитрат как монопрепарат или в комбинации с малыми дозами гонадотропинов [90]. Мы сочли целесообразным у этих больных сразу использовать программы ЭКО, ориентируясь на ограниченное время для достижения беременности, выраженные эндокринно-метаболические нарушения у значительной части больных, более низкую частоту наступления беременности в программах КИО, неблагоприятное воздействие антиэстрогенов (кломифенцитрат) на рецептивные свойства эндометрия, риск гиперстимуляции и многоплодной беременности. Перечисленные аргументы ограничивают использование стимуляции яичников для естественного зачатия у больных, леченных по поводу атипической гиперплазии и рака эндометрия.

Всего проведено 208 программ ЭКО у 136 женщин с атипической гиперплазией и раком эндометрия после завершения лечения и достижения лечебного патоморфоза. Из них 99 циклов ЭКО со стимуляцией яичников и 109 переносов предварительно криоконсервированных/размороженных эмбрионов.

Выбор протокола стимуляции яичников осуществляли на основании оценки состояния овариального резерва пациенток, прогнозирующего ответ яичников на введение индукторов фолликулогенеза.

Стимуляцию яичников в программах ЭКО проводили типично, в протоколах с ант-ГнРГ, при риске развития СГЯ производили замену триггера овуляции, вводя а-ГнРГ в дозе 0.2мг. Основной причиной отмены переноса, выявленной в процессе проведения лечения, явилась недостаточная трансформация эндометрия и тонкий эндометрий – 59% женщин.

При сравнении состояния эндометрия у пациенток с произошедшим переносом эмбрионов и без такового, было показано, что на момент окончания лечения пациентки, у которых трансформация эндометрия была расценена как адекватная, они имели 2-3 стадию патоморфоза, а отношение ПР/ЭР составило 2.0, тогда как при невозможности переноса вследствие тонкого эндометрия, после окончания лечения диагностирован полный патоморфоз с развитием атрофических и фиброзных изменений в эндометрии. При этом рецепторы к прогестерону и эстрогенам в эндометрии либо не определялись, либо составили для ПР не более 2-х баллов, ЭР не более 3-х баллов.

В результате, перенос эмбриона был произведен лишь в 95 циклах из общего количества 197 попыток ЭКО. Но забеременели лишь 9 пациенток, что составило 9,5% беременностей на перенос эмбриона.

Полученные данные заставили нас отказаться от переноса эмбриона в стимулированном цикле ЭКО и использовать тактику сегментации цикла, криоконсервации полученных эмбрионов и переносить криоконсервированные/размороженные эмбрионы в последующих циклах.

48 женщин имели регулярный менструальный цикл, включая пациенток, которым была проведена предварительная криоконсервация эмбрионов (33 женщины). Следует заметить, что эти пациентки были старшего возраста и имели криоконсервированные эмбрионы не высокого качества – ВВ и ВС. Перенос эмбрионов привел к наступлению беременности у 7 пациенток – 14,5% беременностей на перенос.

Более сложная ситуация имела место у женщин с нарушением менструального цикла и хронической ановуляцией, в связи с чем перенос в естественном менструальном цикле был невозможен. Формируется довольно сложная клиническая ситуация, с одной стороны, необходимо обеспечить секреторную трансформацию эндометрия, с другой, пациентки не имеют овуляторного менструального цикла, обеспечивающего необходимую

трансформацию эндометрия и нежелательно назначать экзогенные эстрогены. В этих случаях были предприняты попытки переноса эмбрионов в индуцированном цикле с использованием минимальной стимуляции в протоколе с ингибиторами ароматаза и малыми дозами гонадотропинов. Выбор ингибиторов ароматазы в противовес кломифенцитрату базировался на отсутствии у ингибиторов ароматазы периферического антиэстрогенного эффекта и негативного влияния на эндометрий. Программу провели у 51 женщин, беременность наступила у 13 из них, что составило 25,4% на перенос. .

Всего забеременели 47 женщин из 136, заинтересованных в реализации репродуктивной функции, что составило 34,5%, 18 пациенток забеременели самостоятельно, 29 - в программах ЭКО.

Полученные нами результаты сопоставимы и даже превосходят данные, представленные в ряде публикаций. Авторы определяют частоту наступления беременностей от 12% до 20% по данным разных источников [88, 94, 111, 112].

Вместе с тем, в настоящем исследовании большинство пациенток (72%) были молодого возраста и имели нормальные и высокие показатели овариального резерва, что является предпосылкой для получения лучших результатов программ ЭКО – не менее 40% беременностей на перенос эмбрионов.

Анализируя удачные и неудачные случаи лечения бесплодия, в том числе и не наступление естественных беременностей, был сделан вывод, что лимитирующим фактором явилось состояние эндометрия после завершения лечения. Беременность наступила у пациенток, имеющих 2-3 стадию лечебного патоморфоза после завершения лечения и сохраненный функциональный эндометрий в стадии пролиферации. У этих женщин обнаруживали наличие рецепторов к половым стероидам и нормализацию отношений ПР/ЭР после завершения лечения. Формирование тонкого эндометрия сопряжено с полным лечебным патоморфозом вследствие проведенного лечения, фиброзными и атрофическими изменениями эндометрия и отсутствием рецепторов к половым

стероидам. У 15 пациенток, имеющих регулярный овуляторный цикл в течение 3-4 менструальных циклов наблюдали восстановление структуры и толщины эндометрия, что дало возможность произвести перенос ранее криоконсервированных эмбрионов. У остальных 3 на протяжении указанного периода наблюдения эндометрий оставался тонким.

Полученные данные показали, что основным препятствием для более успешного лечения бесплодия у больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия является формирование дефектов полости матки в виде атрофии эндометрия и внутриматочных синехий. При этом восстановление рецептивных свойств эндометрия не может происходить у значительной части больных вследствие ановуляции и отсутствия нормальной функции яичников. Создается достаточно парадоксальная ситуация, с одной стороны, самостоятельная гормонотерапия онкологических процессов матки направлена на сохранение матки и обеспечение деторождения у молодых женщин, с другой, сама терапия и многочисленные выскабливания матки, способствуют снижению репродуктивных возможностей пациентки, вследствие повреждения эндометрия.

Проведенные морфологические и иммуногистохимические исследования, оценивающие рецептивность эндометрия показали, что при отсутствии атипических клеток и достижении лечебного патоморфоза 2-3 степени сохраняются рецептивные характеристики эндометрия – эндометрий стадии пролиферации, диагностируются рецепторы к половым стероидам в соотношении ПР/ЭР не менее 2.0. При достижении полного лечебного патоморфоза, патоморфоза 4 стадии у 52% женщин диагностируются атрофический эндометрий с явлениями фиброза. При этом рецепторы к половым стероидам не определяются, что, несомненно, делает мало перспективным достижение беременности у этого контингента больных.

Полученные данные позволили прийти к выводу, что при лечении больных атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия, ставящим вопрос

достижения беременности после излечения, целесообразно добиваться отсутствия атипических клеток при сохраненном пролиферативном эндометрии, что по нашим данным, происходит у всех больных с атипической гиперплазией эндометрия и у части (16 женщин), имеющих рак эндометрия через 3 месяца использования левоноргестрел содержащего ВМК и а-ГнРГ . Определение рецепторов к половым стероидам и их соотношения является объективным методом оценки состояния эндометрия, его излечения и прогностическим тестом риска рецидивирования онкологического процесса. Кроме того, мы предложили онкологам отказаться от многочисленных тотальных выскабливаний матки и использовать следующую тактику: первоначальное выскабливание матки и начало лечения – контрольное экспертное УЗ исследование и МРТ через 3 месяца, при отсутствии данных за патологию эндометрия контрольная гистероскопия и прицельная биопсия эндометрия на разных участках, после завершения лечения повторение вышеприведенного этапа.

Важным вопросом, не имеющим пока однозначного ответа, является вопрос о том, как вести женщин, имеющих в анамнезе атипическую гиперплазию или рак эндометрия после завершения беременности и рождения детей.

В настоящем исследовании проведен анализ течения беременности у 47 женщин.

У 6 пациенток беременность оказалась неразвивающийся, причем, все беременности наступили в программах ЭКО, тогда как самостоятельно наступившие беременности развивались. Частота неразвивающихся беременностей составила 20,6%, что сопоставимо с общими результатами программ ЭКО. У одной пациентки диагностирована эктопическая (трубная) беременность. 19 беременностей прогрессируют, 20 женщин родили. Из них при доношенной беременности 18 беременных, у 2-х – преждевременные роды в сроках 34-35 нед. Все дети живы.

Четыре женщины родоразрешены путем операции кесарева сечения по сумме относительных показаний, остальные 16 рожали через естественные родовые пути. Ни в одном случае матка не удалена, хотя этот вопрос обсуждается в литературе [75].

Вместе с тем, приведенный в тексте диссертации клинический случай демонстрирует рецидив заболевания через 4 месяца после родов и последующую пангистерэктомию. Женщина имела все факторы риска, предрасполагающие к рецидиву онкологического процесса.

Мы считаем, что после рождения ребенка необходимо сразу начать терапию, особенно, если женщина имеет высокий риск рецидивирования онкологического заболевания. По согласованию с пациенткой, при высоком риске рецидивирования онкологического процесса, наличии в анамнезе рецидивов и если пациентка считает выполненной репродуктивную функцию, матка может быть удалена.

Проведенное исследование показало, что в основе патогенеза развития онкологических заболеваний матки – атипической гиперплазии и 1-го патогенетического типа рака матки 1 стадии лежат относительная общая и локальная гиперэстрогения, что подтверждено клинико-гормональными, морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями эндометрия. Факторами риска развития заболевания являются эндокринно-метаболические нарушения, диагностируемые у более половины больных, причем, при раке эндометрия эти нарушения более выражены и диагностируются чаще, чем у больных с атипической гиперплазией эндометрия. В первую очередь к ним относятся олиго-аменорея, хроническая ановуляция, соответственно, относительная гиперэстрогения, гиперандрогения, поликистозные яичники, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

Несвоевременность и не регулярность коррекции метаболических нарушений, отсутствие гормональной терапии создают платформу для развития гиперпластических, в том числе, онкологических процессов эндометрия. Разработанная самостоятельная гормонотерапия, заключающаяся в использовании левоноргестрелсодержащей ВМК и а-ГнРГ является эффективным способом лечения и через 3 месяца приводит к ликвидации атипических клеток у всех женщин с атипической гиперплазией. при этом сохраняется функциональный эндометрий и его рецепторы к половым стероидом, что является благоприятным фактором для последующей беременности. Что касается рака эндометрия, то лечебный патоморфоз достигается лишь к 6-у месяцу терапии у подавляющего большинства больных. Формирование полного лечебного патоморфоза в сочетании с неоднократными тотальными выскабливаниями матки приводит к атрофии и фиброзированию эндометрия, что значительно снижает возможность достижения беременности. Исходя из чего предлагается модифицированная тактика ведения пациенток, получающих самостоятельную гормонотерапию.

Самостоятельную гормонотерапию следует рассматривать не как излечение онкологического заболевания, а как достижение его ремиссии, в течение которой необходимо реализовать репродуктивную функцию, т.к. частота рецидивирования заболевания составляет более 30%, а при наличии факторов риска и нарушении соотношения ПР/ЭР в пользу гиперэстрогемии более 50%. Персонализированный подход к достижению беременности или предварительному сохранению репродуктивного материала позволил определить тактику ведения больных. Предварительная криоконсервация показана женщинам, имеющим сниженные показатели овариального резерва и старший репродуктивный возраст, также молодым больным при неопределенных репродуктивных намерениях и высоком риске рецидива онкологического заболевания. Спонтанная беременность возможна у молодых пациенток, при

регулярном овуляторном менструальном цикле, сохраненной рецептивности эндометрия и отсутствии других факторов бесплодия. Беременность наступает в течении первых 4-6 месяцев после окончания лечения. Показания для использования ВРТ должны быть расширены, программы ЭКО необходимо проводить при нарушениях менструального цикла и ановуляции, пациенткам старшего возраста, при длительном бесплодии и наличие дополнительных, в том числе и приобретенных в процессе лечения факторов бесплодия, при не наступлении самостоятельной беременности в течении 6 месяцев у перспективной группы больных. После родов женщинам сразу же следует начинать лечение препаратами прогестерона и осуществлять непрерывное диспансерное наблюдение за состоянием пациенток. В случае высокого риска рецидивирования онкологического заболевания, наличия рецидивов в анамнезе, по согласованию с пациенткой целесообразно решать вопрос об удалении матки после родов.

## **ВЫВОДЫ**

1. В основе формирования 1-го патогенетического типа рака эндометрия IA стадии и атипической 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 атипической гиперплазией эндометрия через 3 мес. лечения не обнаруживались атипические клетки, диагностировано наличие функционального эндометрия с нормальной рецептивностью – коэффициент ПР/ЭР составил  $2.0 \pm 0.2$ . 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 атипической 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 атипической 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 атипических 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

б. 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 СОКРАЩЕНИЙ**

а-ГнРГ – агонисты гонадотропин релизинг-гормона;

АМГ – антимюллеров гормон;

ант-ГнРГ – антагонисты гонадотропин-релизинг гормона

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии;

ДИ – доверительный интервал;

ИКСИ – от англ. ICSI – intracytoplasmic sperm injection –  
интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида;

ИМТ – индекс массы тела;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

ОКК – ооцит-кумуляный комплекс;

ОР – относительный риск;

ОШ – отношение шансов;

ОШ<sub>кор</sub> – скорректированное отношение шансов;

- рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон;
- СГТ – самостоятельная гормонотерапия;
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников;
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;
- ХГЧ – хорионический гонадотропин;
- $\beta$ -ХГЧ – бета-субъединица хорионического гонадотропина человека;
- чМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин;
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение;
- ЭКО/ПЭ – экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов;
- РТМ – рак тела матки;
- КТ – компьютерная томография;
- МРТ – магниторезонансная томография;
- ХТ – химиотерапия;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists (Американский колледж акушеров и гинекологов);
- ER – эстрогеновые рецепторы;
- ESMO – European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии);
- МI – первое мейотическое деление;
- МII – второе мейотическое деление;
- PR – рецепторы к прогестерону.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barcenas C.H. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Breast Dis A Year B Q.* 2016; 27(1):36–8.
2. Menzies A.M., Wilmott J.S., Drummond M., Lo S., Lyle M., Chan M.M.K., et al. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. *Cancer.* 2015; 121(21):3826–35.
3. Lacovara J.E., Arzouman J., Kim C.J., Degan J.A., Horner M. Are patients with breast cancer satisfied with their decision making?: a comparison over time. *Clin J Oncol Nurs.* 2011; 15(3):320–3.
4. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А., editors. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 518 p.
5. Gracia C., Woodruff T.K., editors. *Oncofertility Medical Practice.* Springer; 2012. 308 p.
6. Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. *Онкогинекология.* 2015; (3):40–3.
7. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; (1–2).
8. Булгакова С.В., Цурцумия М.З., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Беременность и роды после органосохраняющих онкогинекологических операций. журнал «Врач». 2007; (6):81–2.
9. Чиссов В.И., editor. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. М.: Медицина; 1989. 560 p.
10. Новикова Е.Г., Ременник Л.В., Чулкова О.В. и др. Заболеваемость злокачественными образованиями женских половых органов в РФ и ряде ее

- территорий и состояние специализированной онкологической помощи // Сборник статистических материалов. – М., 1995. – С. 10.
11. Рыбников В.И. Эпидемиология рака женских половых органов в Западной Сибири. – Томск. : Изд-во Томск. Ун-та, 1987 – 199с.
  12. Fernandez P.R., Ramos P.G., Garcia A.S. Evaluation de diversos antigenos tumorales an la patologia del aaparate genital feminine. Ginedips. 1990; 21(3):150–7.
  13. Состояние онкологической помощи населению России в 2001 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. – М., 2002 – 176с.
  14. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. – М. : ВИДАР-М, 2000. – 108с.
  15. Чиссов В.И., Новикова Е.Г., Антошечкина М.А., Чулкова О.В., возможность сохранения репродуктивной функции после излечения начальных форм рака шейки матки, эндометрия и яичников // *Вопро.онкол.* – 1996. Т. 42, № 2. – С. 107-111.
  16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
  17. Lee N.K., Cheung M.K., Shin J.Y., Husain A., Teng N.N., Berek J.S., et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(3):655–62.
  18. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — М.: Медицина, 1989. — 325 с.
  19. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., Mallmann P., Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75(2):135–6.
  20. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C., Young R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon France:

- International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
21. Lacey J. V, Mutter G.L., Nucci M.R., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Rush B.B., et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer*. 2008; 113(8):2073–81.
  22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации. 2020.
  23. Resnick K.E., Hampel H., Fishel R., Cohn D.E. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 114(1):128–34.
  24. Van den Bosch T., Coosemans A., Morina M., Timmerman D., Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26(2):257–66.
  25. Dinkelspiel H.E., Wright J.D., Lewin S.N., Herzog T.J. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int*. 2013; 2013:583891.
  26. Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N., Homesley H.D., Graham J.E., Heller P.B. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987; 60(8 Suppl):2035–41.
  27. Reeves G.K., Pirie K., Beral V., Green J., Spencer E., Bull D., et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007; 335(7630):1134.
  28. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(8):579–91.
  29. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008; 371(9612):569–78.
  30. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Continuous Update Project Report. Food: Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 2013. <http://www.dietandcancerreport.org>.



31. McCullough M.L., Patel A. V, Patel R., Rodriguez C., Feigelson H.S., Bandera E. V, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(1):73–9.
32. Flegal K.M., Kruszon-Moran D., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA.* 2016; 315(21):2284–91.
33. Sheikh M.A., Althouse A.D., Freese K.E., Soisson S., Edwards R.P., Welburn S., et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol.* 2014; 10(16):2561–8.
34. Mutter G.L., Ince T.A., Baak J.P., Kust G.A., Zhou X.P., Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res.* 2001; 61(11):4311–4.
35. Koskas M., Uzan J., Luton D., Rouzier R., Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014; 101(3):785–94.
36. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod.* 1996; 11(1):29–39.
37. Gonthier C., Walker F., Luton D., Yazbeck C., Madelenat P., Koskas M. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 133(1):33–7.
38. Park J.-Y., Kim D.-Y., Kim J.-H., Kim Y.-M., Kim K.-R., Kim Y.-T., et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer.* 2013; 49(4):868–74.
39. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев : Штиинца; 1972. 220 p.
40. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Haseltine G,

- eds. Polycystic Ovary Syndrome. 1st ed. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1992:377-384.
41. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1):41–7.
  42. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W., et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4237–45.
  43. <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>.
  44. SPEERT H. Carcinoma of the endometrium in young women. *Surg Gynecol Obstet.* 1949; 88(3):332–6.
  45. Hardiman P., Pillay O.C., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet (London, England).* 2003; 361(9371):1810–2.
  46. Ding D.-C., Chen W., Wang J.-H., Lin S.-Z. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(39):e12608.
  47. Bokhman J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15(1):10–7.
  48. Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973; 36(2):207–14.
  49. Schindler A.E., Ebert A., Friedrich E. Conversion of androstenedione to estrone by human tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972; 35(4):627–30.
  50. Forney J.P., Milewich L., Chen G.T., Garlock J.L., Schwarz B.E., Edman C.D., et al. Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53(1):192–9.
  51. Silverberg S.G. New aspects of endometrial carcinoma. *Clin Obstet Gynaecol.* 1984; 11(1):189–208.

52. Münstedt K., Wagner M., Kullmer U., Hackethal A., Franke F.E. Influence of body mass index on prognosis in gynecological malignancies. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(9):909–16.
53. Ward K.K., Shah N.R., Saenz C.C., McHale M.T., Alvarez E.A., Plaxe S.C. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012; 126(2):176–9.
54. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 Suppl 1:S105-43.
55. Arem H., Park Y., Pelsler C., Ballard-Barbash R., Irwin M.L., Hollenbeck A., et al. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(5):342–9.
56. Brinton L.A., Trabert B., Anderson G.L., Falk R.T., Felix A.S., Fuhrman B.J., et al. Serum Estrogens and Estrogen Metabolites and Endometrial Cancer Risk among Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(7):1081–9.
57. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C., McCann S.E., Yu H., Xiang Y.-B., et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013; 31(20):2607–18.
58. Sherman M.E., Sturgeon S., Brinton L.A., Potischman N., Kurman R.J., Berman M.L., et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol*. 1997; 10(10):963–8.
59. Yang H.P., Cook L.S., Weiderpass E., Adami H.-O., Anderson K.E., Cai H., et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015; 112(5):925–33.
60. Trabert B., Wentzensen N., Felix A.S., Yang H.P., Sherman M.E., Brinton L.A. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study

- in the SEER-medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(1):261–7.
61. Brasky T.M., Moysich K.B., Cohn D.E., White E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and endometrial cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Gynecol Oncol.* 2013; 128(1):113–9.
  62. Felix A.S., Gaudet M.M., La Vecchia C., Nagle C.M., Shu X.O., Weiderpass E., et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J cancer.* 2015; 136(5):E410-22.
  63. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W., Arends M.J., Saunders P.T.K. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(2):232–54.
  64. Lajer H., Elnegaard S., Christensen R.D., Ortoft G., Schledermann D.E., Mogensen O. Survival after stage IA endometrial cancer; can follow-up be altered? A prospective nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91(8):976–82.
  65. KISTNER R.W. Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Cancer.* 1959; 12:1106–22.
  66. Ramirez P.T., Frumovitz M., Bodurka D.C., Sun C.C., Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004; 95(1):133–8.
  67. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4):266.e1-12.
  68. Bokhman J. V, Chepick O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol.* 1985; 20(2):139–55.
  69. Berek J.S., Hacker N.F. *Practical Gynecologic Oncology* // — Lipincott

- Williams & Wilkins. — 2000. — 937.
70. Новикова О.В., Ю.Ю. А., Новикова Е.Г., Востров А.Н., Пронин С.М., Рубцова Н.А., et al. Самостоятельная гормонотерапия предрака и начального рака эндометрия: за и против. Вопросы онкологии. 2014; 60(3).
  71. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста // МИА. — Москва. — 2005. — 132 С.
  72. Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел – рилизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование. Злокачественные опухоли. 2012; (1).
  73. 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.
  74. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. Практическая онкология. 2004; 5(1):60–7.
  75. Perri T., Korach J., Gotlieb W.H., Beiner M., Meirrow D., Friedman E., et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(1):72–8.
  76. Mazzon I., Corrado G., Masciullo V., Morricone D., Ferrandina G., Scambia G. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010; 93(4):1286–9.
  77. Dhar K.K., NeedhiRajan T., Koslowski M., Woolas R.P. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(3):924–7.
  78. Jadoul P., Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil*

- Steril. 2003; 80(6):1315–24.
79. Montz F.J., Bristow R.E., Bovicelli A., Tomacruz R., Kurman R.J. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(4):651–7.
  80. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Михайлюк Г.И. Современная гормонотерапия рака эндометрия. *Сиб Онкол журнал.* 2007; Приложение:89–93.
  81. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., Tieu K., Karlan B., Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(4):693–9.
  82. Yuk J.-S., Song J.Y., Lee J.H., Park W.I., Ahn H.S., Kim H.J. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems Versus Oral Cyclic Medroxyprogesterone Acetate in Endometrial Hyperplasia Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(5):1322–9.
  83. Kim M.K., Seong S.J., Kim Y.S., Song T., Kim M.-L., Yoon B.S., et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(4):358.e1-4.
  84. Park J.-Y., Nam J.-H. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist.* 2015; 20(3):270–8.
  85. Laurelli G., Falcone F., Gallo M.S., Scala F., Losito S., Granata V., et al. Long-Term Oncologic and Reproductive Outcomes in Young Women With Early Endometrial Cancer Conservatively Treated: A Prospective Study and Literature Update. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26(9):1650–7.
  86. Kim M.K., Seong S.J., Kang S.B., Bae D.S., Kim J.W., Nam J.H., et al. Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30(2):e47.

87. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в двух томах. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова. М.: Медицина, 1993. Т1; с. 130–58.
88. 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 (Baltimore)*. 2017; 96(37):e8034.
89. Ichinose M., Fujimoto A., Osuga Y., Minaguchi T., Kawana K., Yano T., 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):288–93.
90. Kim M.J., Choe S.-A., Kim M.K., Yun B.S., Seong S.J., Kim Y.S. Outcomes of in vitro fertilization cycles following fertility-sparing treatment in stage IA endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(4):975–80.
91. Chao A.-S., Chao A., Wang C.-J., Lai C.-H., Wang H.-S. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011; 50(1):62–6.
92. Robboy S.J. *Robboy's Pathology of the female reproductive tract*. 2 ed. Edinburgh Churchill Livingstone. 2009. 1066 p.
93. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Практическое руководство для врачей / Под ред. Ю.Ю.Андреевой, Г.А.Франка / Н.В.Данилова, Ю.Ю.Андреева, Л.Э.Завалишина, А.А.Шикеева, Т.В.Кекеева, О.А.Могиревская, П.Г.Мальков, Г.А.Франк. –
94. Chae S.H., Shim S.-H., Lee S.J., Lee J.Y., Kim S.-N., Kang S.-B. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29(1):77–85.
95. Киселева М.В., Абакушина Е.В. Репродуктивное здоровье онкологических больных: состояние проблемы. Материалы Российской конференции по онкогинекологии Москва, 2009.
96. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C.R., McCluggage W.G.,

- Quinn D., et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(4):e0232231.
97. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. Ташкент: Медицина; 1985. 304 p.
  98. Бохман Я.В., Арсенова Л.В., Никонов А.А. Гормональное лечение больных атипической гиперплазией эндометрия. In: Бохман ЯВ, Бонте Я, Вишневский ЯС, editors. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб: Гиппократ; 1992. p. 50–7.
  99. Matsuo K., Cripe J.C., Kurnit K.C., Kaneda M., Garneau A.S., Glaser G.E., et al. Recurrence, death, and secondary malignancy after ovarian conservation for young women with early-stage low-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019; 155(1):39–50.
  100. Yeh J.S., Cheng H.-M., Hsu P.-F., Sung S.-H., Liu W.-L., Fang H.-L., et al. Hysterectomy in young women associates with higher risk of stroke: a nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2013; 168(3):2616–21.
  101. Sarrel P.M., Sullivan S.D., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2016; 106(7):1580–7.
  102. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 69:95–107.
  103. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013; 34(1):130–62.
  104. Bestvina C.M., Fleming G.F. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *Oncologist*. 2016; 21(10):1250–9.
  105. Tomao F., Panici P.B., Tomao S. Progesterone therapy in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(3):362–3.
  106. Pal N., Broaddus R.R., Urbauer D.L., Balakrishnan N., Milbourne A., Schmeler K.M., et al. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical



- Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(1):109–16.
107. Terzic M., Norton M., Terzic S., Bapayeva G., Aimagambetova G. Fertility preservation in endometrial cancer patients: options, challenges and perspectives. *Ecancermedicalsecience.* 2020; 14:1030.
  108. Dunneram Y., Greenwood D.C., Cade J.E. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019; 78(3):438–48.
  109. Husby A., Wohlfahrt J., Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ.* 2019; 366:14693.
  110. Troisi R., Bjørge T., Gissler M., Grotmol T., Kitahara C.M., Myrtveit Saether S.M., et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med.* 2018; 283(5):430–45.
  111. Harrison R.F., He W., Fu S., Zhao H., Sun C.C., Suidan R.S., et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(5):474.e1-474.e11.
  112. Garzon S., Uccella S., Zorzato P.C., Bosco M., Franchi M.P., Student V., et al. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature. *Minerva Med.* 2021; 112(1):55–69.
  113. Taylan E., Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2019; 155(3):522–9.