

# Органосохраняющее лечение атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения

Л.Т. Гаджиева<sup>1,2</sup>, С.М. Пронин<sup>3</sup>, С.В. Павлович<sup>1,3</sup>, В.В. Кометова<sup>3</sup>, Л.А. Ашрафян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Цель. Оценить эффективность внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), в терапии атипичической гиперплазии, а также комбинированного применения ЛНГ-ВМС в сочетании с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (депо-форма гозерелин – 3,6 мг) при лечении высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия Ia стадии у женщин, желающих реализовать детородную функцию, а также оценить репродуктивные исходы после проведенного лечения у этих женщин.

Материалы и методы. Проспективная и ретроспективная серия случаев включала всех пациенток, получавших ЛНГ-ВМС или ЛНГ-ВМС в сочетании с гозерелином 3,6, по поводу атипичической гиперплазии или раннего рака эндометрия (РЭ), обратившихся в отделение инновационной онкологии и гинекологии института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с января 2018 по март 2022 г. Рассчитаны показатели ответа и связь ответа с клинико-патологическими факторами.

Результаты. Пятьдесят шесть пациенток с диагнозом атипичической гиперплазии или высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия Ia стадии получили терапию ЛНГ-ВМС и ЛНГ-ВМС в сочетании с гозерелином 3,6 мг. Из 56 пациенток, завершивших 6-месячный курс гормонального лечения, полный ответ достигнут у 42 (82%); при атипичической гиперплазии эндометрия (АГЭ) – у 22 (91,7%), при РЭ – у 20 (74,1%). У 4 (7,8%) наблюдался частичный эффект; при АГЭ – у 2 (8,3%), при РЭ – у 2 (7,4%). Отсутствие эффекта от проводимой терапии отмечено исключительно в группе РЭ – 5 (9,8%). Роды состоялись у 13 (23,2%) женщин; 8 (29,6%) из них имели АГЭ, 5 (17,2%) – РЭ. Во II триместре беременности находились 2 (3,6%) женщины, а 17 (30,4%) имели потери беременности на ранних сроках; 7 (25,9%) из них имели АГЭ и 10 (34,5%) – РЭ. Частота положительных ответов составила 90,2% через 6 мес; 24 (100%) – при атипичической гиперплазии, 22 (81,5%) – при РЭ. У пациентов, имеющих РЭ в сочетании с синдромом поликистозных яичников и ожирением, и у пациентов с фенотипом РЭ без ожирения эффект от терапии оказался ниже.

Заключение. Терапия ЛНГ-ВМС для консервативного лечения атипичической гиперплазии и терапия ЛНГ-ВМС в сочетании с гозерелином 3,6 для лечения начального РЭ привела к морфологическому излечению у абсолютного большинства пациенток, и она может быть рассмотрена для женщин, планирующих беременность.

**Ключевые слова:** атипичическая гиперплазия эндометрия, начальный рак эндометрия, органосохраняющее лечение, беременность, роды, исходы лечения

**Для цитирования:** Гаджиева Л.Т., Пронин С.М., Павлович С.В., Кометова В.В., Ашрафян Л.А. Органосохраняющее лечение атипичической гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения. Гинекология. 2023;25(2):177–182. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202219

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гаджиева Любовь Тимуровна** – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», врач-онколог отд-ния общей онкологии №4 ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка». E-mail: amor-amor93@bk.ru; ORCID: 0009-0009-9106-6980

**Пронин Станислав Михайлович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии, врач-онколог, гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», врач высшей категории. E-mail: psm\_doc@mail.ru; ORCID: 0009-0006-4422-7305

**Павлович Станислав Владиславович** – канд. мед. наук, доц., проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), уч. секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

**Кометова Влада Владимировна** – канд. мед. наук, зав. отд. онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

**Ашрафян Лев Андреевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, дир. Института онкогинекологии и маммологии, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: levaa2004@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-6396-4948

✉ **Lyubov T. Gadzhieva** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarika”. E-mail: amor-amor93@bk.ru; ORCID: 0009-0009-9106-6980

**Stanislav M. Pronin** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: psm\_doc@mail.ru; ORCID: 0009-0006-4422-7305

**Stanislav V. Pavlovich** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

**Vlada V. Kometova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

**Levon A. Ashrafyan** – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: levaa2004@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-6396-4948

# Outcomes of organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and early stage endometrial cancer in reproductive age: A prospective and retrospective study

Lyubov T. Gadzhieva<sup>✉1,2</sup>, Stanislav M. Pronin<sup>3</sup>, Stanislav V. Pavlovich<sup>1,3</sup>, Vlada V. Kometova<sup>3</sup>, Levon A. Ashrafyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the intrauterine levonorgestrel-releasing device (LNG-IUD) in the treatment of atypical hyperplasia and the use of LNG-IUD in combination with a gonadotropin-releasing hormone analog (3.6 mg goserelin depot) in the treatment of stage Ia highly differentiated endometrial adenocarcinoma in women wishing to preserve childbearing function, and to assess reproductive outcomes after treatment in these women.

**Materials and methods.** A prospective and retrospective series of cases included all patients treated with LNG-IUD or LNG-IUD combined with goserelin 3.2 for atypical hyperplasia or early endometrial cancer (EC) treated in the Department of Innovative Oncology and Gynecology of the Institute of Oncogynecology and Mammology of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology from January 2018 to March 2022. Response rates and the relationship of the response with clinical and pathological factors were calculated.

**Results.** Fifty-six patients diagnosed with atypical hyperplasia or stage Ia highly differentiated endometrial adenocarcinoma were treated with LNG-IUD and LNG-IUD combined with 3.2 mg of goserelin. Of the 56 patients who completed a 6-month course of hormonal treatment, 42 (82%) showed a complete response: 22 (91.7%) with atypical endometrial hyperplasia (AEH) and 20 (74.1%) with EC. In 4 (7.8%) patients, a partial response was reported: 2 (8.3%) with AEH and 2 (7.4%) with EC. No response was noted in 5 (9.8%) patients in the EC group only. Childbirth was reported in 13 (23.2%) women: 8 (29.6%) with AEH and 5 (17.2%) with EC. Two (3.6%) women were in the second trimester of pregnancy, and 17 (30.4%) women had an early pregnancy loss; 7 (25.9%) of them had AEH, and 10 (34.5%) had EC. The positive response rate was 90.2% at 6 months: 24 (100%) patients with atypical hyperplasia and 22 (81.5%) with EC. Patients with EC in combination with polycystic ovary syndrome and obesity and patients with the non-obese EC phenotype had a lower therapy efficacy.

**Conclusion.** LNG-IUD therapy for the conservative treatment of atypical hyperplasia and LNG-IUD therapy combined with goserelin 3.2 for early EC led to a morphological cure in most patients and can be considered for women planning pregnancy.

**Keywords:** atypical endometrial hyperplasia, early endometrial cancer, conservative treatment, pregnancy, childbirth, treatment outcomes

**For citation:** Gadzhieva LT, Pronin SM, Pavlovich SV, Kometova VV, Ashrafyan LA. Outcomes of organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and early stage endometrial cancer in reproductive age: A prospective and retrospective study. *Gynecology*. 2023;25(2):177–182. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202219

## Введение

За последнее время во всем мире отмечены рост заболеваемости раком эндометрия (РЭ), а также связанная с заболеванием смертность [1, 2]. Заболеваемость РЭ в 2020 г. составила 417 336 человек во всем мире. РЭ занимает 4-е место по частоте встречаемости злокачественных новообразований у женщин [2, 3]. Наиболее часто манифестация РЭ приходится на возраст от 65 до 75 лет [4]. Однако за последнее время резко увеличилось выявление РЭ и атипичской гиперплазии эндометрия (АГЭ) у женщин, не достигших 40 лет [5, 6].

В свете растущего интереса к сохранению фертильности при атипичской гиперплазии и начальном РЭ в федеральные клинические рекомендации Российской Федерации включены варианты гормональной терапии, применяемые для консервативного лечения [7]. Онкологический стандарт, включающий гистерэктомию с придатками, навсегда лишает женщину возможности иметь детей [8]. Выявление диагноза атипичской гиперплазии или начального РЭ у женщин репродуктивного возраста, не имеющих родов и беременностей в анамнезе, подчеркивает актуальность данной проблемы [9–11]. На сегодняшний день оптимальным вариантом лечения с наименьшим объемом побочных эффектов считается применение внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), при атипичской гиперплазии или комбинации ЛНГ-ВМС с гозерелином 3,6 – при РЭ [12–14]. Лечебный эффект высокоактивных гормональных препаратов приводит к морфологической ремиссии болезни [15], создавая тем самым репродуктивное окно для возможности спонтанной беременности или для достижения беременности посредством экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Развитие ранней онкологической патологии в условиях персонализированного подхода позволяет выделить группы пациенток для органосохраняющего лечения с последующей реализацией репродуктивной функции.

В настоящее время накопился достаточный клинический опыт в этой проблеме, который постоянно пополняется целенаправленными исследованиями.

В России у истоков органосохраняющего лечения стояли Я.В. Бохман и Н.И. Шуваева [15, 16].

До настоящего времени, как правило, не учитывались последствия воздействия супрессивной гормонотерапии на состояние эндометрия, что становилось причиной последующей, не всегда результативной реализации репродуктивной функции.

**Целью исследования** явилась оценка эффективности ЛНГ-ВМС в терапии атипичской гиперплазии, а также комбинированного применения ЛНГ-ВМС в сочетании с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (депо-форма гозерелин – 3,6 мг) при лечении высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия Ia стадии у женщин, желающих реализовать детородную функцию, а также оценка репродуктивных исходов после проведенного лечения у этих женщин.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения инновационной онкологии и гинекологии Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с января 2018 по март 2022 г. и включало 56 пациенток с атипичской гиперплазией и ранним РЭ в репродуктивном возрасте, заинтересованных в сохранении фертильности. Пациентки с диагнозом АГЭ получали ЛНГ-ВМС, пациентки с диагнозом РЭ Ia стадии получали терапию

ЛНГ-ВМС и гозерелин 3,6 мг. Пациенток включали в исследование, если при первичной гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием обнаруживалась АГЭ или эндометриодная аденокарцинома эндометрия низкой степени злокачественности, а также если отсутствовала терапия, предшествовавшая старту исследования. Главным критерием включения являлось желание реализовать репродуктивную функцию. Перед планированием лечения всем пациенткам выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза и/или магнитно-резонансную томографию органов малого таза с целью исключения инвазивного процесса. Анамнестические и клинические данные, а также задокументированные результаты предшествующих патологоанатомических исследований собраны из электронной медицинской карты. Оценивались возраст, индекс массы тела (ИМТ), гинекологический анамнез, паритет. В рамках мониторинга эффективности терапии проводилась биопсия эндометрия каждые 3 мес (+/- 3 мес) в течение первого года. Затем следовало продолжительное наблюдение каждые 3–6 мес. При отсутствии эффекта от проводимого консервативного лечения, а также при прогрессировании заболевания выполнялась радикальная операция в объеме экстирпации матки с придатками. Первичной конечной точкой являлась оценка ответа на гормональную терапию спустя 6 мес. Этот период выбран на основе действующих клинических рекомендаций РФ по раку тела матки [7]. Вторичной конечной точкой стал результат по реализации детородной функции. Анализировался общий период наблюдения/лечения (в месяцах), а также определялся исход лечения на момент окончания данного исследования (ремиссия, прогрессирование, рецидив).

При исследовании биопсийного материала из полости матки производилась оценка патоморфологического ответа АГЭ или РЭ на гормональное лечение.

Полный патоморфологический регресс атипической гиперплазии или эндометриодной аденокарциномы характеризовался наличием гормональной атрофии всех эндометриальных желез и децидуоподобной реакцией стромы и/или наличием комплексов типичной железистой гиперплазии.

Частичный ответ при АГЭ определялся дистрофией атипических клеток с уменьшением их количества, при РЭ – наличием атипических эндометриальных комплексов.

Стабильный статус АГЭ или эндометриодного рака наблюдался при наличии комплексов атипической эндометриальной гиперплазии или остаточных комплексов карциномы той же степени злокачественности.

Прогрессирование заболевания отмечалось при верификации комплексов аденокарциномы при первичном диагнозе атипической железистой гиперплазии либо при снижении степени дифференцировки рака в случаях диагностики высококодифференцированной эндометриодной аденокарциномы в первичном биопсийном материале.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v26. При распределении, отличном от нормального, данные описывались при помощи медианы и интерквартильного интервала Me (Q1; Q3), при оценке различий количественных переменных использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При анализе номинальных переменных данные представлялись в виде абсолютных значений и процентов (%) применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . При анализе номинальных переменных применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса.

**Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациенток с АГЭ и РЭ Ia стадии**

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with atypical endometrial hyperplasia (AEH) and stage Ia endometrial cancer (EC)**

		АГЭ		РЭ		p
		абс.	%	абс.	%	
Возрастные периоды	До 25	0	0,0	1	3,4	0,58
	26–35	13	48,1	17	58,6	
	36–45	12	44,4	10	34,5	
	Более 46	2	7,4	1	3,4	
Фенотип	Без ожирения	15	55,6	7	24,1	0,07
	Ожирение	3	11,1	4	13,8	
	ПНЯ	4	14,8	3	10,3	
	СПКЯ	2	7,4	3	10,3	
	СПКЯ + ожирение	3	11,1	12	41,4	
Роды в анамнезе	Нет	19	70,4	24	82,8	0,435
	Есть	8	29,6	5	17,2	
Хронический эндометрит	Нет	23	85,2	24	82,8	1,000
	Есть	4	14,8	5	17,2	
Снижение овариального резерва	Нет	20	74,1	24	82,8	0,642
	Есть	7	25,9	5	17,2	
Эндометриоз распространенный	Нет	21	77,8	17	58,6	0,212
	Есть	6	22,2	12	41,4	
Операции на яичниках	Нет	27	100,0	19	65,5	0,003
	Есть	0	0,0	10	34,5	

Примечание. ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников.

## Результаты

За период исследования обратились 147 пациенток с диагнозом РЭ Ia стадии, низкой степени злокачественности и АГЭ в репродуктивном возрасте с целью сохранения фертильности. Только 56 пациенток соответствовали критериям текущего исследования, 91 женщина не включена в исследование. Основными критериями невключения стали использование других схем гормональной терапии по сохранению фертильности, установка ЛНГ-ВМС после того, как у пациентки разрешилась атипическая гиперплазия или РЭ в результате терапии другими препаратами прогестерона, либо наличие РЭ или АГЭ на фоне приема тамоксифена по поводу рака молочной железы. Не выявлено никаких существенных различий в исходных характеристиках включенных и исключенных пациенток. Период наблюдения за пациентками с АГЭ составил 34 (20; 46) мес, при РЭ – 24 (18; 43) мес ( $p=0,538$ ). Среди 56 пролеченных пациенток не отмечено ни одного случая осложнения, связанного с установкой ЛНГ-ВМС, или постинъекционного осложнения после гозерелина 3,6 мг, а также серьезных нежелательных побочных реакций, задокументированных в медицинской карте. Демографические и клинические характеристики популяции пациенток представлены в табл. 1.

Медиана ИМТ при АГЭ составила 23 (21; 32) кг/м<sup>2</sup>; при РЭ – 27 (21; 33) кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,253$ ). Средний возраст при АГЭ составил 36 (34; 41) лет, при РЭ – 34 (30; 38) года ( $p=0,056$ ).

Пациентками подписано добровольное согласие на органосохраняющее лечение.

**Таблица 2. Исходы органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ Ia стадии на 3 и 6-й месяцы**  
**Table 2. Outcomes of organ-preserving treatment AEH and stage Ia EC at 3 and 6 months**

Периоды наблюдения	Результат лечения	АГЭ		РЭ		p
		абс.	%	абс.	%	
На 3-й месяц	Полный ответ	17	100	11	61,1	0,02
	Частичный ответ	0	0,0	4	22,2	
	Стабильный статус	0	0,0	3	16,7	
	Прогрессирование	0	0,0	0	0,0	
На 6-й месяц	Полный ответ	22	91,7	20	74,1	0,09
	Частичный ответ	2	8,3	2	7,4	
	Стабильный статус	0	0,0	5	18,5	
	Прогрессирование	0	0,0	0	0,0	

**Таблица 3. Клинические характеристики пациенток, ответивших и не ответивших на 6-месячный курс лечения**  
**Table 3. Clinical characteristics of responders and non-responders after a 6-month treatment**

Клинические данные	Ответившие на лечение (n=46)	Не ответившие на лечение (n=5)	p
Возраст (медиана, интерквартильный размах), годы	36 (32; 41)	31 (29; 34)	0,05
ИМТ (медиана, интерквартильный размах), кг/м <sup>2</sup>	24 (21; 32)	33 (30; 36)	0,15
<i>Роды в анамнезе, абс. (%)</i>			
Нет	34 (73,9)	5 (100)	0,19
Есть	12 (26,1)	0 (0,0)	
<i>Клинический фенотип, абс. (%)</i>			
АГЭ + ожирение	2 (4,3)	0 (0,0)	0,46
АГЭ+ПНЯ	4 (8,7)	0 (0,0)	
АГЭ+СПКЯ	2 (4,3)	0 (0,0)	
АГЭ+СПКЯ + ожирение	3 (6,5)	0 (0,0)	
АГЭ без ожирения	13 (28,3)	0 (0,0)	
РЭ + ожирение	3 (6,5)	0 (0,0)	
РЭ+ПНЯ	2 (4,3)	0 (0,0)	
РЭ+СПКЯ	3 (6,5)	0 (0,0)	
РЭ+СПКЯ + ожирение	8 (17,4)	4 (80,0)	
РЭ без ожирения	6 (13,0)	1 (20,0)	

В результате гормонального лечения 56 женщин оценка первичной конечной точки (к 6 мес) проводилась у 51 пациентки. Среди поддающихся оценке 51 женщины 46 (90,2%) ответили на лечение, 24 (100%) – при АГЭ, 22 (81,5%) – при РЭ.

При АГЭ полный эффект на 3-й месяц лечения отмечен у всех пациенток, на 6-й – у 22 (91,7%). Частичный эффект выявлен у 2 (8,3%) на 6-м месяце соответственно. Отсутствия эффекта или прогрессирования заболевания в группе АГЭ не обнаружено.

При РЭ Ia стадии полный эффект достигнут у 11 (61,1%) пациенток, завершивших 3-месячный курс гормонотерапии, и у 20 (74,1%) – спустя 6 мес. Частичный ответ продемонстрировали 4 (22,2%) пациентки на 3-й месяц лечения и 2 (7,4%) – на 6-й. Стабильный статус заболевания наблюдался у 3 (16,7%) на 3-й месяц лечения, и у 5 (18,5%) – на 6-й. Прогрессирования заболевания не зарегистрировано за эти периоды. Исходы органосохраняющего лечения представлены в табл. 2.

**Таблица 4. Репродуктивные исходы органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ Ia стадии**

**Table 4. Reproductive outcomes of organ-preserving treatment for AEH and stage Ia EC**

Репродуктивные исходы	АГЭ		РЭ		p
	абс.	%	абс.	%	
Прогрессирующая беременность	1	3,7	1	3,4	0,506
Не планируют беременность	11	40,7	13	44,8	
Неразвивающаяся беременность	7	25,9	10	34,5	
Роды	8	29,6	5	17,2	
ЭКО	10	62,5	12	75,0	0,703
Самопроизвольно наступившая беременность	6	37,5	4	25,0	

Всего в результате лечения полный эффект имели 42 (82,4%) пациентки, частичный эффект – 4 (7,8%), отсутствие эффекта от терапии наблюдалось у 5 (18,5%), прогрессирования заболевания не отмечено ни в одной из групп.

Четырем (7,8%) пациенткам с частичным ответом на 6-й месяц лечения, 2 из которых имели АГЭ (8,3%) и 2 – РЭ (7,4%), продолжена терапия до 12-го месяца. К 12-му месяцу у 2 женщин отмечено прогрессирование, в одном случае – АГЭ, во втором – РЭ. Этим пациенткам выполнена радикальная операция. У оставшихся 2 пациенток, имевших АГЭ в одном случае и РЭ – во втором, разрешилось заболевание на 9-й месяц, в настоящее время пациентки находятся в ремиссии.

Пациенткам, не ответившим на лечение спустя 6 мес, – 5 (9,8%) человек – изменена схема гормонотерапии, 2 ответили и в настоящее время находятся в ремиссии, 1 пациентка кардинально изменила образ жизни, похудела на 20 кг, в настоящее время по результатам последнего гистологического исследования – эндометрий без патологических изменений. У 2 на протяжении 12 мес отсутствовали признаки патоморфологических изменений и лечение завершено радикальной операцией. По результатам патологоанатомического заключения выявлена высококодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома эндометрия без инвазии в миометрий.

Средний возраст женщин сопоставим в двух группах: 31 (29;34) и 36 (32; 41) соответственно ( $p=0,05$ ), табл. 3. Пациентки, не ответившие на лечение, имели более высокий ИМТ – 33 (30; 36) кг/м<sup>2</sup> – по сравнению с ответившими – 24 (21; 32) кг/м<sup>2</sup>, однако статистически значимой разницы не выявлено ( $p=0,15$ ). Обращало на себя внимание отсутствие родов в анамнезе у пациенток, не ответивших на лечение, против 12 (26,1) ответивших ( $p=0,19$ ).

Женщины, не ответившие на лечение, имели фенотип РЭ в сочетании с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и ожирением в 4 (80%) случаях и в 1 (20%) случае РЭ без ожирения, однако статистически значимой разницы не получено, возможно, проблема в количестве наблюдений.

Органосохраняющее лечение завершилось рождением ребенка у 13 (23,2%) женщин, среди которых 8 (29,6%) имели АГЭ и 5 (17,2%) – РЭ, 2 (3,6%) женщины находились во II триместре беременности, а у 17 (30,3%) пациенток, 7 (25,9%) из которых имели АГЭ и 10 (34,5%) – РЭ, наблюдались потери беременности на ранних сроках после программ ЭКО (табл. 4).

Пять (9%) пациенток прекратили лечение после 3 мес, 3 из них имели АГЭ, 2 – РЭ; 4 (7%) из них удалось забеременеть и родить здорового ребенка, а у 1 (1,8%) произошла неудачная попытка ЭКО по причине плохого качества полученных женских и мужских половых клеток.



Пациенткам, не планирующим беременность после 6 мес лечения, продолжена терапия ЛНГ-ВМС в монорежиме длительно.

### Обсуждение

В целом примененная нами дифференцированная терапия для лечения АГЭ и РЭ низкой степени злокачественности позволила достичь ответа в 90,2% случаев.

Системная терапия прогестероном является признанным консервативным методом лечения атипичской гиперплазии и РЭ низкой степени злокачественности. Однако выраженные атрофические изменения в эндометрии, наблюдаемые после использования препаратов системного прогестерона, не подходят для пациентов репродуктивного возраста, заинтересованных в реализации детородной функции. Принимая во внимание многообразие клинических вариаций предрака и РЭ, остается открытым вопрос оптимального подбора лекарственного средства, его дозировки, длительности терапии и комбинации препаратов для каждой конкретной женщины в определенный период ее жизни.

Мы предположили, что повышенный ИМТ и наличие СПКЯ могут быть связаны с худшим ответом на терапию при атипичской гиперплазии и высококодифференцированном РЭ Ia стадии. И мы обнаружили, что из 5 (8,9%) пациенток, имевших прогрессирование к итогам текущего исследования, 3 имели клинический фенотип АГЭ или РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением, а 2 – фенотип АГЭ или РЭ без ожирения. Также у 2 (3,6%) пациенток, имевших стабильный статус заболевания, отмечен фенотип РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением. Рецидив имели 3 (5,4%), 2 из которых – с фенотипом РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением, и 1 пациентка – в связи с отменой терапии по завершении 3-месячного лечения с фенотипом АГЭ без ожирения. Однако 8 (17,4%) пациенток, имевших фенотип РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением, ответили на терапию в первые 6 мес. Таким образом, определяется клиническая гетерогенность первого патогенетического варианта, а точнее фенотипа АГЭ или РЭ, в сочетании с СПКЯ и ожирением. Результаты исследования показали: как в группе АГЭ, так и в группе РЭ имеет место высокий процент неразвивающейся беременности, что, по-видимому, может быть связано как с возможным нарушением гормональной регуляции во время беременности, так и с существенным воздействием проводимой терапии на эндометрий. Интересным фактом явилось то, что из 5 (9%) женщин, завершивших гормональное лечение на 3-й месяц, 4 (7%) родили ребенка, а причиной «неудачи» у 1 (1,8%) оказалась плохое качество полученных женских и мужских половых клеток. При этом 16 (31,4%) женщин, окончивших 6-месячный курс гормонотерапии, имели потери беременности на ранних сроках. Таким образом, мы предположили, что имеется когорта пациенток, для которых 6-месячный курс гормонотерапии может негативно влиять на рецептивность эндометрия и в последующем – на имплантацию. При лечении АГЭ выявлена статистически значимая разница достижения полного эффекта на 3-й месяц лечения ( $p=0,02$ ). Также отмечено, что более чем у 30,0% пациенток в группе РЭ в анамнезе – операции на яичниках, в то время как у пациенток с АГЭ таковые отсутствовали. Распространенный наружный генитальный эндометриоз встречался у больных РЭ в 41,4% случаев, что значительно выше, чем в популяции. В настоящее время увеличивается количество исследований, подтверждающих эффективность органосохраняющего лечения АГЭ и высококодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы

эндометрия. В последующем такая тенденция позволит увеличить количество наблюдений для формирования полного и окончательного заключения по данной теме.

### Заключение

Применение ЛНГ-ВМС в монорежиме при АГЭ позволило достичь полного эффекта на 3-й месяц в 100% наблюдений, а на 6-й месяц – в 91,7% случаев, прогрессирования заболевания и отсутствия эффекта от лечения не зарегистрировано. Применение ЛНГ-ВМС в сочетании с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (депо-форма гозерелин – 3,6 мг) при РЭ Ia стадии позволило достичь полного ответа в 61,1% наблюдений на 3-й месяц лечения и 74,1% – на 6-й месяц. На 3 и 6-й месяцы лечения прогрессирования РЭ не выявлено. Пациентки с АГЭ имели чаще всего фенотип АГЭ без ожирения (55,6%). Большинство больных РЭ имели фенотип РЭ + СПКЯ + ожирение (41,4%).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №16-19 от 04.12.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); protocol №16-19 dated 04.12.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

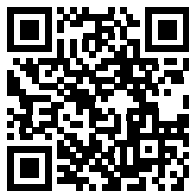
### Литература/References

1. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer*. 2020;126(10):2225-49.
2. Kurman RJ, Kaminski PE, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-9.
4. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-108.
5. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1640-4.
6. Fujiwara H, Ogawa S, Motoyama M, et al. Frequency and characteristics of endometrial carcinoma and atypical hyperplasia detected on routine infertility investigations in young women: a report of six cases. *Hum Reprod.* 2009;24(5):1045-50.
7. Клинические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки». М., 2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Rak tela матки i sarkomy матки". Moscow, 2021 (in Russian)].
8. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366(9484):491-505.
9. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):575-80.
10. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531-43.
11. Soisson AP, Soper JT, Berchuck A, et al. Radical hysterectomy in obese women. *Obstet Gynecol.* 1992;80(6):940-3.
12. Пронин С.М., Новикова О.В., Андреева Ю.Ю. Применение рилизинг-систем и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении атипической гиперплазии и начального рака эндометрия. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013;1:40-3 [Pronin SM, Novikova OV, Andreeva YuYu. The use of releasing systems and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *PA Herzen Journal of Oncology.* 2013;1:40-3 (in Russian)].
13. Новикова О.В. Авасова Ч.А. Новикова Е.Г., и др. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности. *Онкогинекология.* 2019;1(29):36-45 [Novikova OV, Avasova ChA, Novikova EG, et al. New variant of hormonal treatment for atypical endometrial hyperplasia and an early endometrial cancer with fertility preservation. *Oncoginekologiya.* 2019;1(29):36-45 (in Russian)].
14. Minig L, Franchi D, Boveri S, et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol.* 2011;22(3):643-9.
15. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев, 1972 [Bokhman IaV. Rak tela матки. Kishinev, 1972 (in Russian)].
16. Ранняя онкологическая патология. Под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова. М., 1985 [Ranniaia onkologicheskaia patologiya. Pod red. BE Petersona, VI Chissova. Moscow, 1985 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU