©Коллектив авторов, 2014
УДК618.14-006.6-08-053.8

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 3

О.В. Новикова[1], Ю.Ю. Андреева[2], Е.Г. Новикова[1], А.Н. Востров[1], С.М. Пронин[1], Н.А. Рубцова[1], Н.В. Данилова[2], Ю.А. Лозовая[1], Д.В. Подтетенев[1]

Самостоятельная гормонотерапия предрака и начального рака эндометрия: за и против

[1]ФГБУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена", Москва
[2] ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Представлены результаты консервативного лечения 121 пациентки с атипической гиперплазией (АГЭ) и начальным раком эндометрия (РЭ) с сохранением фертильности. При АГЭ (n=56) в течение 6 мес использовали ВМС мирену. Эффективность составила 91%, частота рецидивов 16%, беременности наступили у 16% пациенток. При РЭ (n=65) гормонотерапия проводилась в течение 6 мес с использованием ВМС мирены и золадекса. Эффективность составила 79%, частота рецидивов 22%, беременности наступили у 24% пациенток. На основании собственных данных и результатов других исследований обсуждаются преимущества и риски самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, гормонотерапия, сохранение фертильности

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 см. [7, 8]. В середине 70-х годов прошлого века профессор Я.В. Бохман первым в России и в мире сформулировал положение о двух патогенетических типах рака эндометрия (РЭ). Первый тип — эстроген-зависимый наблюдается у 80% пациенток и отличается существенно более благоприятным прогнозом в сравнении со вторым эстроген-независимым типом. В конце 70-х годов Я.В. Бохман предпринял первую попытку консервативного лечения начального РЭ с использованием гормонотерапии. В 1985 г. его результаты были впервые опубликованы в англоязычном научном журнале. В статье сообщалось о лечении 19 больных РЭ с использованием 17 — ОПК. Через 3-9 лет наблюдения 15 человек оставались излечены [8].

В нашей стране эти исследования были продолжены в Санкт-Петербурге, а также в Москве в МНИОИ им. П.А. Герцена [2,3]. Самостоятельная гормонотерапия применяется и за рубежом, однако, до настоящего времени метод не является стандартным вариантом лечения и уровень доказательности проведенных исследований относительно невысок, что связано с ограниченным числом пациенток в отдельных клиниках и медицинских центрах.

Общеизвестно, что РЭ является патологией постменопаузального возраста и только порядка 5% приходится на возраст моложе 40 лет. Если перевести эти проценты в абсолютные числа, то для РФ число пациенток с диагнозом РЭ в репродуктивном возрасте составит всего около 1000 случаев в год [1]. Казалось бы, совсем немного, однако этот контингент больных, бесспорно, заслуживает особого внимания, поскольку среди них, по нашим данным, около 80% на момент установления диагноза не имеют детей, и для этих женщин возможность сохранения фертильности нередко оказывается не менее важной, чем излечение онкологического заболевания.

В МНИОИ им. П.А. Герцена самостоятельная гормонотерапия применяется с середины 70-х годов. Сначала в качестве гестагена использовали внутримышечное введение 17-оксипрогестерона капроната, а позднее — медроксипрогестерона ацетат в таблетированной форме для перорального применения (препарат провера). Разработанные в отделении схемы гормонотерапии атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и РЭ позволяли достичь излечения у 65-84% больных, частота рецидивов составляла 18%, у 20% больных после излечения наступили беременности [3].

За годы и десятилетия применения метод самостоятельной гормонотерапии претерпевает постепенную эволюцию, связанную с совершенствованием старых 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.

Материалы и методы

С 2008 г. в отделении онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена проводится проспективное исследование по изучению эффективности самостоятельной гормонотерапии с использованием левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (ВМС) мирены при АГЭ и РЭ у женщин репродуктивного возраста. В случаях АГЭ проводилась монотерапия миреной, при диагнозе начального РЭ дополнительно к введению мирены применяли агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Выбор препаратов для гормонотерапии был обусловлен следующими факторами. При введении ВМС/мирены 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 мирены мы посчитали необходимым провести обратимое выключение функции яичников со снижением уровней эстрогенов до постменопаузальных значений. В качестве агониста ГнРГ в настоящем исследовании применяли препарат золадекс.

Отбор больных для проведения самостоятельной гормонотерапии по новой схеме проводился среди пациенток репродуктивного возраста, направленных из других медицинских учреждений с диагнозом АГЭ или РЭ по результатам раздельного диагностического выскабливания (РДВ). Показаниями к выполнению РДВ являлись нарушения менструального цикла (как правило, менометроррагии), бессимптомная патология эндометрия, установленная при УЗИ, обследование по поводу бесплодия и перед проведением экстракорпорального оплодотворения.

Первичное обследование пациенток в МНИОИ включало в первую очередь пересмотр гистологических препаратов для подтверждения диагноза АГЭ или РЭ. При АГЭ выделяли три степени дисплазии эпителия и карциному in situ (рис. 1). Среди гистологических вариантов РЭ критерием отбора являлась только высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома (рис. 2).

Всем пациенткам выполнялось УЗИ органов брюшной полости и малого таза, молочных желез. В случаях РЭ дополнительно проводилось МРТ малого таза с динамическим контрастированием для оценки наличия и глубины инвазии опухоли. Обследование включало определение уровня онкомаркера СА-125, рентгенографию легких. Одной из задач обследования являлось исключение сопутствующей патологии, которая может быть в последующем препятствием к вынашиванию беременности и родам.

Завершающим этапом первичного обследования и одновременно первым этапом консервативного лечения являлось выполнение повторной цервикогистероскопии и РДВ, поскольку на практике интервал от проведения первого РДВ до обращения в МНИОИ составлял не менее 4-5 нед., а в большинстве случаев 2-3 мес., особенно, у пациенток, направленных из других городов. Согласно нашему опыту важным условием для начала самостоятельной гормонотерапии является максимальное первичное «хирургическое» удаление патологически измененного эндометрия, что достигается при РДВ. При цервикогистероскопии дополнительно оценивалось распространение опухоли на цервикальный канал, состояние устьев маточных труб (как одного из факторов в пользу применения в последующем ВРТ), а также условия для введения ВМС/мирены — отсутствие деформации полости матки (пороки развития, миоматозные узлы, синехии). Повторное гистологическое исследование в ряде случаев изменило первоначальный диагноз АГЭ на РЭ.

По результатам обследования с пациентками проводилась беседа, по желанию с участием мужа или близких родственников, когда женщина была подробно информирована о ее заболевании, благоприятном прогнозе в случае стандартного хирургического лечения, рисках, связанных с гормонотерапией, потенциальной необходимостью в дальнейшем применения ВРТ для наступления беременности. Все пациентки подписывали информированное согласие, утвержденное Этическим комитетом института (табл. 1).

Таблица 1.

Критерии отбора пациенток для проведения самостоятельной гормонотерапии АГЭ и РЭ с использованием ВМС/мирены

Возраст	- репродуктивный
Гистологический диагноз	- атипическая гиперплазия эндометрия - G1 эндометриоидная аденокарцинома
УЗИ, МРТ	- отсутствие признаков инвазии
Цервикогистероскопия	- отсутствие деформации полости матки
Сопутствующие заболевания	- отсутствие противопоказаний к вынашиванию беременности и родам
Информированное согласие пациентки	- да

Гормонотерапию проводили с использованием ВМС/мирены, после введения спирали контролировали ее положение в полости матки по УЗИ. При РЭ дополнительно вводили золадекс 3,6 мг подкожно 1 раз в 4 нед. или 10,8 мг 1 раз в 12 нед. При отсутствии выраженных побочных эффектов первое контрольное обследование проводили через 3 мес.: УЗИ малого таза, гистологическое исследование эндометрия (пайпель-биопсия). При отсутствии атипических изменений в эндометрии гормонотерапию продолжали еще 3 мес. В случаях неэффективности лечения индивидуально решался вопрос о хирургическом лечении или продолжении гормонотерапии с дополнительным пероральным приемом гестагенов (провера 500 мг ежедневно). Через 6 мес. от начала лечения выполняли цервикогистероскопию и РДВ. При установления излечения пациенткам рекомендовали реализацию репродуктивной функции в кратчайшие сроки, по показаниям с применением ВРТ.

Результаты и обсуждение

По результатам первичного обследования в исследование включена 121 пациентка (56 больных с АГЭ и 65 больных с начальным РЭ). Все женщины высказывали настойчивое желание сохранить репродуктивную функцию, 78% из них не имели детей, остальные имели одного ребенка и, как правило, состояли в новом браке.

Самостоятельная гормонотерапия по поводу АГЭ проводилась у 56 пациенток. Средний возраст на момент начала лечения составлял 33 года (от 24 до 42 лет). Через 3 мес. после введения ВМС/мирены по данным УЗИ толщина М-эхо составляла 1,5-4 мм, в 3 случаях 6-7 мм, патологических изменений выявлено не было. Всем пациенткам выполнена пайпель-биопсия

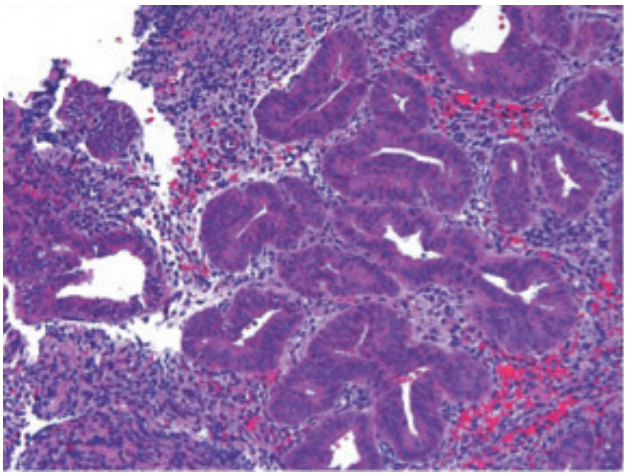

Рис. 1. ***Комплексная гиперплазия эндометрия с атипией*** *(дисплазия 2 степени). Резкое увеличение числа желез по отношению к строме, железы плотно прилежат друг к другу. Отмечается умеренный ядерный полиморфизм и округление ядер, появление заметных ядрышек, неравномерное распределение хроматина (гематоксилин и эозин, х100).*

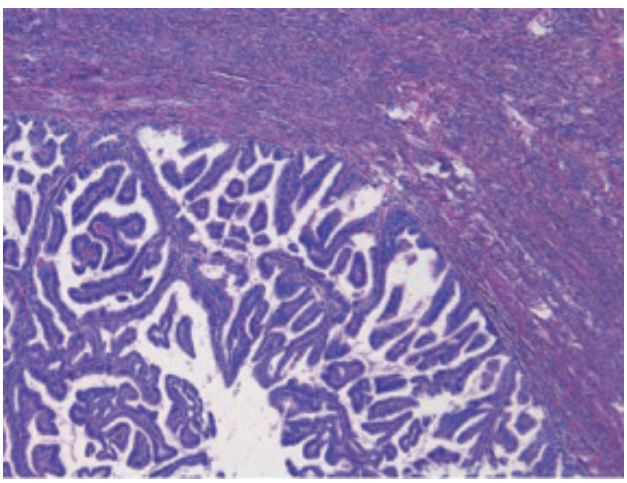

Рис. 2. Высокодифференцированная (G1) эндометриоидная аденокарцинома тела матки. Опухоль представлена сосочковыми и тубулярными железистыми структурами, с небольшим количеством стромы и слабой клеточной атипией (гематоксилин и эозин, х50).

эндометрия и при гистологическом исследовании в двух случаях сохранялась АГЭ. Этим двум больным лечение было продолжено с добавлением к ВМС/мирене проверы (500 мг ежедневно), в остальных случаях продолжали монотерапию миреной. При РДВ через 6 месяцев от начала лечения у 51 пациентки по результатам гистологического исследования очагов атипической гиперплазии не выявлено, наблюдалась выраженная атрофия эпителия желез, децидуаподобная реакция стромы, что соответствовало патоморфозу 4 степени (рис. 1, 3).

Среди 3 неизлеченных пациенток в двух случаях проведено хирургическое лечение, в одном случае лечение продолжено до 9 мес. с дополнительным назначением проверы.

Таким образом, применение в течение 6 мес. монотерапии ВМС/мирено позволило достичь полного эффекта у 51/56 больных (91%).

Длительность наблюдения составила 3-47 мес. (медиана 19 мес.), обследование с использованием УЗИ проводили каждые 3 мес., гистологическое исследование эндометрия — каждые 6 мес. Рецидивы установлены у 8 больных (16%) в сроки от 8 до 22 мес. после окончания лечения. Спонтанные беременности (без применения ВРТ) наступили у 8 пациенток (16%), в 1 случае произошел самопроизвольный выкидыш на малом сроке, в 4-х случаях беременности завершились срочными родами, три пациентки беременны в момент подготовки настоящей публикации.

В отношении гормонотерапии начального РЭ результаты оказались закономерно несколько хуже. Средний возраст пациенток не отличался от группы АГЭ и составил 33 года (24-41 год). Лечение по схеме ВМС (мирена) + золадекс проводилось 65 больным. При обследовании через

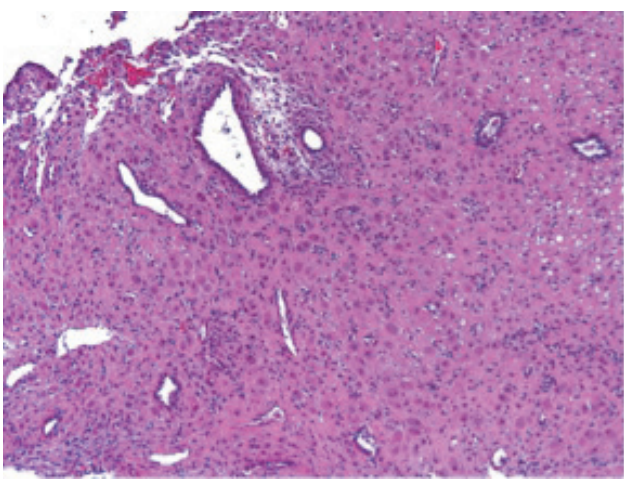

Рис. 3. ***Лечебный патоморфоз 4 степени.***
Выраженная атрофия эпителия немногочисленных желез и децидуаподобная реакция стромы, отсутствие очагов атипической гиперплазии эндометрия (гематоксилин и эозин, х100).

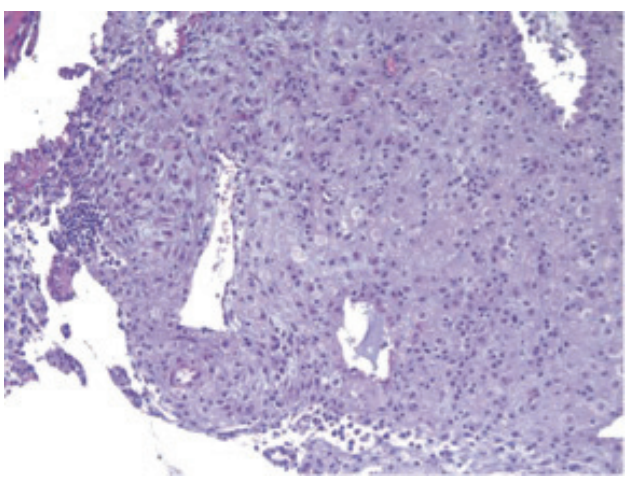

Рис. 4. ***Лечебный патоморфоз 4 степени.***
Выраженная атрофия эпителия немногочисленных желез и децидуаподобная реакция стромы, очаги аденокарциномы эндометрия отсутствуют (гематоксилин и эозин, х100).

3 мес. неизлеченность установлена у 12 пациенток. В 3 случаях гистологически определялись очаги АГЭ и гормонотерапия была продолжена с дополнительным приемом проверы. У 9 больных определялись очаги эндометриоидной аденокарциномы, в 1 случае выполнено хирургическое лечение, у остальных 8 больных гормонотерапия также была продолжена с добавлением проверы.

В основной группе пациенток, получавших лечение только ВМС/миреной и золадексом, через 6 мес. от начала гормонотерапии излечение установлено в 51 случае (78%) (рис. 3, 4).

Длительность наблюдения составила 3-47 мес. (медиана 18 мес.), за этот период рецидивы выявлены у 11 больных (22%) в сроки от 3 до 8 мес. Беременности наступили у 12 пациенток (24%), в двух случаях с использованием ВРТ, и у 5 пациенток к настоящему времени завершились срочными родами.

Обсуждая результаты следует отметить хорошую переносимость новых вариантов гормонотерапии. При монотерапии ВМС/миреной системных побочных эффектов нами не наблюдалось, при добавлении золадекса закономерно появлялись климактерические нарушения (в основном, приливы), однако их выраженность ни в одном случае не явилась препятствием к продолжению лечения. Полной экспульсии ВМС не было, у 4 больных по УЗИ наблюдалось смещение спирали в цервикальной канал, что потребовало коррекции ее положения, и лечение было продолжено.

В табл. 2 представлены основные результаты проведенного исследования.

Таблица 2.
Результаты самостоятельной гормонотерапии атипической гиперплазии и начального рака эндометрия.

Группа	"Онкологические" результаты		"Репродуктивные" результаты	
	Излечение	Рецидивы	Беременности	Роды
АГЭ (n=56)	51 (91%)	8 (16%)	8 (16%)	4
РЭ (n=65)	51 (79%)	11 (22%)	12 (24%)	5

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 и были включены в мета-анализ. Максимальное число наблюдений в одной публикации не превышало 45 больных. Общее число больных РЭ составило 408 наблюдений, АГЭ — 151 наблюдение. Получены следующие показатели эффективности гормонотерапии: при РЭ — 76,2%, при АГЭ — 85,6%. Отличительной чертой самостоятельной гормонотерапии является крайне высокая частота рецидивов. По результатам мета-анализа для АГЭ этот показатель составляет 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 противовес высокому риску рецидивов после самостоятельной гормонотерапии следует привести реальную возможность реализации репродуктивной функции. Частота родов после гормонотерапии РЭ и АГЭ принципиально не отличается и составляет 28% и 26%, соответственно [11].

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 мес. Спонтанные беременности наступили у 36% пациенток, рецидивы установлены у 25% больных с медианой времени до рецидива — 24 мес. [13].

В нашем исследовании 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 нами 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 нашем исследовании рецидивы АГЭ и РЭ были выявлены в сроки от 3 до 22 мес., однако ранее проведенные в нашем институте 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 [2]. В связи с этим до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о целесообразности выполнения

радикальной операции после реализации пациенткой репродуктивной функции.

Высокая частота рецидивов после самостоятельной гормонотерапии ставит вопрос о возможности проведения повторных курсов самостоятельной терапии. Такой опыт есть в нашей клинике [3]. В исследовании Perri et al. [19] 11 пациенток с рецидивами после гормонотерапии РЭ получали повторный курс гормонотерапии и во всех случаях зарегистрирован полный ответ. 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 [17]. Мы изучили возможность применения ВМС (мирена) и получили высокие показатели эффективности при существенно меньшем числе побочных эффектов, однако, частота рецидивов остается все же достаточно высокой. Более того, существуют клинические ситуации, когда предпочтительно применение пероральных гестагенов (например, деформации полости матки). Наше исследование является не единственным по применению внутриматочной левоноргестрелсодержащей системы, а также агонистов ГнРГ [9,15,18].

В нашей стране работы по самостоятельной гормонотерапии предрака и рака эндометрия проводятся в Москве, Санкт-Петербурге [6], а также в Красноярске. А.И. Пашов в 2012 г. опубликовал результаты лечения 24 пациенток с АГЭ и РЭ с использованием агонистов ГнРГ и ВМС/мирены. В отличие от нашего исследования длительность лечения составляла не менее 9 мес. для АГЭ и не менее 15 мес. для РЭ. Предложенный метод оказался эффективен у всех больных, в 6 случаях (25%) наступили спонтанные беременности [4].

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова придерживается мнения о необходимости хирургического лечения в случае отсутствия эффекта через 3 мес. от начала лечения [2]. В нашем исследовании длительность лечения до решения вопроса об операции составляла у подавляющего числа больных 6 мес. Другие авторы полагают, что минимальная длительность гормонотерапии должна быть не менее 3 месяцев, но в ряде случаев необходимо увеличить продолжительность лечения [12].

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 с динамическим контрастированием. По нашим данным, информативность метода составляет 82%, прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов — 94% и 56%, соответственно [5], что не противоречит данным других исследователей [16]. В настоящее время в нашей клинике при проведении самостоятельной гормонотерапии РЭ используется сочетание двух методов — УЗИ и МРТ. Условием для успешного проведения гормонотерапии считается отсутствие инвазии, однако, в последние годы некоторые авторы включают в протоколы пациенток с признаками минимальной инвазии (менее ½). В репродуктивном возрасте в отличие от постменопаузы оценка глубины инвазии осложняется наличием аденомиоза, когда специалисты МРТ и УЗИ не могут однозначно исключить или подтвердить наличие инвазии. При глубокой инвазии самостоятельная гормонотерапия с целью сохранения фертильности не проводится.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что пациентки с диагнозом РЭ имеют повышенный риск синхронного или метахронного рака яичников, однако величину этого риска оценить достаточно сложно. Большинство авторов приводили цифру порядка 5%, однако в 2005 г. появилась публикация C. Walsh и соавт., где частота синхронного рака яичников у молодых пациенток (24-45 лет), оперированных по поводу РЭ, составила 25% [20]. Эти данные заставляют серьезно задуматься о дополнительном риске со стороны яичников при проведении самостоятельной гормонотерапии, особенно с учетом ограниченных возможностей скрининга рака яичников у женщин молодого возраста.

Анализируя результаты нашего исследования и сопоставляя их с данными других авторов, нельзя не обратить внимание на достаточно низкие показатели фертильности — частота наступления беременностей составила всего 16% для АГЭ и 24% для РЭ. Одним из объяснений, бесспорно, является относительно небольшой период времени после окончания лечения — 3-47 мес. (медиана 18 мес. для АГЭ и 19 мес. для РЭ). Вторым и, возможно, более важным фактором явилось ограниченное применение ВРТ. Большинство пациенток уже на момент начала противоопухолевой терапии, помимо патологии эндометрия, имеют сниженный овариальный резерв, первичное или вторичное бесплодие в анамнезе, что ставит под сомнение

возможность наступления спонтанной беременности даже в случае успешного лечения АГЭ или РЭ. В литературе описаны отдельные клинические наблюдения, когда применение ВРТ после излечения АГЭ и РЭ не сопровождалось возникновением рецидива. Наиболее крупным по численности больных является исследование японских авторов, опубликованное в начале 2013 г. [14]. Среди 36 больных, излеченных от АГЭ и РЭ с использованием гормонотерапии, 26 хотели забеременеть и во всех случаях применяли ВРТ. Беременности наступили у 18/26 (69,2%) пациенток и закончились родами у 16 женщин. Частота рецидивов составила 18,8% у родивших женщин, 70% у неродивших, у которых применяли ВРТ, и 70% у женщин без ВРТ. Полученные результаты свидетельствуют о возможности и обоснованности использования ВРТ после консервативного лечения АГЭ и РЭ.

В нашей стране до недавнего времени существовало существенное административное препятствие в виде Приказа Минздрава РФ от 26.02.2003 №67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия», где говорилось о том, что злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе, являются противопоказанием для проведения экстракорпорального оплодотворения. В августе 2012 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.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. — 2014. — 258 С.
2. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия // Практ. онкол. — 2004. — Т. 5. — №1. — С. 60-67.
3. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста // МИА. — Москва. — 2005. — 132 С.
4. 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. — Т. 2. — № 1. — С. 15-17.
5. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. и др. Рак эндометрия: предоперационное стадирование. Сопоставление информативности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии // Вестн. рентгенрадиол. радиол. — 2012. — № 4. — С. 33-44.
6. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Михайлюк Г.И. Современная гормонотерапия рака эндометрия // Сиб. Онкол. журнал. — 2007. — Приложение. — С. 89-93.
7. Berek J.S., Hacker N.F. Practical Gynecologic Oncology // — Lipincott Williams & Wilkins. — 2000. — 937 P.
8. 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. — Vol. 20. — P. 139-155.
9. 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. — Vol. 97. — P. 924.
10. DiSaia P.J., Creasman W.T. Clinical Gynecologic Oncology // 7th edition. — Mosby Elsevier. — 2007. — 812 P.
11. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M. et al. Regression, relapse and live birth rates after fertility sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: systematic review and metanalysis // Am J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 207.– P. 1-12.
12. Gotlieb W.H., Beiner M.E., Shalmon B. et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer // Obstet Gynecol. — 2003. — Vol. 102. — P. 718.
13. 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. — Vol. 125. — P. 477.
14. Ichinose M., Fujimoto A., Osuga Y. et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2013. — Vol. 23. — P. 288-293.
15. Jadoul P., Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma // Fertil Steril. — 2003. — Vol. 80. — P. 1315.

16. Kinkel K., Kaji Y., Yu K.K. et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis // Radiology. — 1999. — Vol. 212. — P. 711.
17. Mazzon I., Corrado G., Masciullo V. et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation // Fertil Steril. — 2010. — Vol. 93. — P. 1286.
18. Montz F.J., Bristow R.E., Bovicelli A. et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 186. — P. 651.
19. Perry T., Korach J., Goetlieb W.H. et al. Prolonged concervative treatment of endometrial cancer patients. More than one pregnancy can be achieved // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2011. — Vol. 21. — P. 72–78.
20. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer // Obstet Gynecol. — 2005. — Vol. 106. — P. 693–699.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

O.V.Novikova[1], Yu.Yu.Andreeva[2], E.G.Novikova[1], A.N.Vostrov[1], S.M.Pronin[1], N.A.Rubtsova[1], N.V.Danilova[2], Yu.A.Lozovaya[1], D.V.Podtetenev[1]

Independent hormone therapy for precancer and initial endometrial cancer: pros and cons

1P.A.Herzen Moscow Research Oncology Institute
2Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Moscow

There are presented the results of conservative treatment of 121 patients with endometrial atypical hyperplasia (EAH) and the initial endometrial cancer (EC) with preservation of fertility. In EAH (n = 56) during 6 months there was used the intrauterine spiral Mirena. The efficiency was 91%, the recurrence rate — 16%, pregnancies occurred in 16 % of patients. In EC (n = 65) hormone therapy was conducted during 6 months using the intrauterine spiral Mirena and zoladex. The efficiency was 79%, recurrence rate — 22%, pregnancies occurred in 24 % of patients. Basing on own data and the results of other studies the benefits and risks of independent hormone therapy for EAH and EC are discussed in women of reproductive age.

Key words: endometrial atypical hyperplasia, endometrial cancer, hormone therapy, preservation of fertility.