

А.И. Пашов, В.Б. Цхай, Е.Н. Сивова

**КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ АГОНИСТАМИ ГОНАДОЛИБЕРИНА И ВНУТРИМАТОЧНОЙ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РЕЛИЗИНГ СИСТЕМОЙ СЛОЖНОЙ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ****ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (Красноярск)**

В статье приведены результаты органосохраняющего лечения сложной атипической гиперплазии эндометрия и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Нами пролечено 24 пациентки. Сроки наблюдения за пациентками составили от 3 до 6 лет. В течение 6–9 месяцев пациентки получали агонист гонадолиберина на фоне негормональной add-back терапии. Не менее чем на 6 месяцев для сложной атипической гиперплазии и 1 год для высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия с лечебной целью вводилась внутриматочная левоноргестрел-релизинг система. Комбинированное применение агонистов гонадолиберина с введением внутриматочных гормональных релизинг систем содержащих левоноргестрел, явилось эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированного рака эндометрия IA стадии у молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией и может рассматриваться как альтернатива радикальному оперативному лечению (пангистерэктомии).

**Ключевые слова:** сложная атипическая гиперплазия эндометрия, высокодифференцированная аденокарцинома, агонисты гонадолиберина, внутриматочная левоноргестрел-релизинг система

**COMBINED HORMONOTHERAPY WITH GNRG ANALOGUE AND INTRAUTERINE LEVONORGESTREL-RELEASING SYSTEM OF ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND WELL-DIFFERENTIATED ENDOMETRIAL CARCINOMA: PROSPECTIVE PILOT RESEARCH**

A.I. Pashov, V.B. Tskhai, E.N. Sivova

**Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk**

The article presents the results of organ-preserving treatment protocol of atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial carcinoma in young women. This protocol was applied in 24 patients. The period of patients observation was 3–6 years. During 6–9 months the patients were given GnRH analogue with add-back therapy. Intrauterine levonorgestrel-releasing system was inserted with therapeutic purpose for the period of not less than 6 months in atypical endometrial hyperplasia and for 1 year for well differentiated endometrial carcinoma. Combined using of GnRH analogue and intrauterine levonorgestrel-releasing system is effective method for treatment of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma stage IA in young women, especially in cases of unrealized fertility and can be considered as an alternative way to hysterectomy.

**Key words:** atypical endometrial hyperplasia, GnRH analogue, levonorgestrel intrauterine device LNG-IUD, well-differentiated endometrial carcinoma

В последние годы активно развивается направление органосохраняющей терапии гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), даже начальных форм рака эндометрия (РЭ) [3, 6–8, 10, 11]. Это особенно важно, если речь идет о больных молодого возраста с нереализованной репродуктивной функцией, когда врачу трудно решиться на органосохраняющую радикальную операцию [3, 8]. Точные механизмы развития ГПЭ и их перерождения в рак эндометрия неизвестны. Влияние генетической предрасположенности, целого ряда гормональных и негормональных факторов имеют огромное значение в развитии ГПЭ и РЭ. Отсутствие четких представлений о формировании ГПЭ и РЭ делают фактически невозможным проведение патогенетической терапии. До сегодняшнего дня нет единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозы и оптимальной длительности лечения ГПЭ и начальных форм РЭ. К сожалению,

зачастую о неадекватности терапии мы судим уже post factum, когда в очередной раз возникает рецидив [2, 3, 7, 8, 10, 11].

Широкое внедрение в клиническую практику гормональных релизинг систем, их доказанные лечебные эффекты при дисфункциональных маточных кровотечениях, гиперплазии эндометрия, аденомиозе и протективное воздействие на эндометрий при проведении заместительной гормональной терапии явилось основанием для проведения научных исследований по их применению при ГПЭ и даже при аденокарциноме эндометрия [6, 7, 10, 12].

**Целью** нашего исследования являлась разработка алгоритма комбинированной гормональной терапии (КГТ) в виде совместного применения агонистов гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы (ВЛРС) «Мирена», а также оценка эффективности органосохраня-

ющего лечения начальных форм РЭ у женщин репродуктивного возраста. Обоснованием цели КГТ явилось подавление стероид продуцирующей функции яичников агонистами гонадолиберина и «прикрытие» избыточных эстрогенных влияний на эндометрий ВЛРС.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами оценены результаты лечения 24 пациенток репродуктивного возраста, которым был поставлен диагноз сложная атипичная гиперплазия ( $n = 13$ ; 54,2 %) и рак эндометрия ( $n = 11$ ; 45,8 %). Средний возраст больных составил  $29,3 \pm 3,1$  года. Наступление менархе до 11 лет было у 18 (75 %) пациенток, первичное бесплодие — у 24 (100 %), хронический эндометрит — у 13 (54,2 %).

Оценка массы тела и распределения жировой ткани выявила индекс массы тела от 30 до 40 у 16 (66,6 %) больных, «абдоминальный тип» ожирения (ОТ/ОБ > 0,85) — у 7 (29,2 %) больных. Уровень гликемии натощак имел компенсированный или субкомпенсированный характер.

Критериями включения для проведения самостоятельной гормонотерапии были: нереализованная репродуктивная функция и молодой возраст; морфологическое заключение — сложная атипичная гиперплазия эндометрия или высококодифференцированная аденокарцинома эндометрия IA стадии с локализацией в дне и/или боковых стенках матки; а также информированное добровольное согласие пациентки на планируемое лечение [3, 5, 8].

Степень распространения опухоли оценивали по комплексу диагностических мероприятий (ультразвукового исследования (УЗИ) в режиме цветной доплеровской картирования, «Pipelle» или «IPAS» биопсия эндометрия, гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование полученного материала) [1, 3 — 5, 8, 9, 13, 14].

Динамическое наблюдение за пациентками во время лечения и гормональной реабилитации осуществляли с помощью широко распространенных инструментальных методов исследования: УЗИ с цветной доплерометрией ежемесячно — в течение первых 6 месяцев, затем с интервалом 2 месяца — в последующие 6 — 9 месяцев. Аспирационную биопсию эндометрия («Pipelle» или «IPAS») и/или гистероскопию с прицельной биопсией эндометрия осуществляли после дозы достижения эффекта (11,25 мг бусерелина депо, лейпрорелина ацетата депо или 10,8 мг гозерелина), а также по завершении онкологического этапа лечения. Сроки наблюдения за пациентками составили от 3 до 6 лет.

В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная гормональная терапия сложной атипичной гиперплазии эндометрия

заклучалась в сочетанном применении агониста гонадолиберина № 6 — 3,75 мг бусерелина депо, лейпрорелина ацетат депо внутримышечно или гозерелина 3,6 мг подкожно один раз в четыре недели, на фоне негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агониста ГнРГ на фоне медикаментозной аменореи вводили ВЛРС, содержащую 52 мг левоноргестрела («Мирена» Bayer Schering Pharma) с лечебной целью на срок не менее 6 месяцев [6].

КГТ высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии заключалась в комплексном применении агониста гонадолиберина — бусерелина депо, лейпрорелина ацетат депо 3,75 мг внутримышечно № 9 или гозерелина 3,6 мг № 9 подкожно один раз в четыре недели на фоне однотипной негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агонистов гонадолиберина также вводили ВЛРС с лечебной целью на срок не менее 12 месяцев [6]. Всем пациенткам с метаболическим синдромом в комплексное лечение включали еще и метформин в дозе 1500 мг/сутки. При комплексном обследовании пациенток в 100 % случаев, данных за прогрессирование 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).

В качестве наглядного примера случай больной Ч.Е., 27 лет. В 2007 году в Красноярской городской больнице № 4 в результате комплексного обследования (трансвагинальная эхография, гистероскопия, гистологическое исследование соскоба эндометрия), проводимого по поводу первичного бесплодия и нарушения менструального цикла, была выявлена высококодифференцированная аденокарцинома эндометрия (гистологическое исследование № 24507-10). Пациентка направлена в онкологический диспансер для дальнейшего обследования и лечения. Больная соответствовала критериям включения и подписала информированное добровольное согласие на консервативное органосохраняющее гормональное лечение. В течение почти шести месяцев пациентка получала лейпрорелина ацетата депо 3,75 мг (№ 6), а после третьей инъекции ей на один год была введена с лечебной и реабилитационной целью ВЛРС «Мирена» содержащая левоноргестрел. После проведения лечения агонистами гонадотропного рилизинг гормона, а также после извлечения ВЛРС Мирена проводились контрольные гистероскопические исследования с прицельной биопсией эндометрия и гистологическим исследованием. Гистологические исследования показали наличие атрофических маточных желез, а также отсутствие опухолевого роста.

Таким образом, онкологический этап лечения начального РЭ у данной пациентки составил 17,6 месяца. Через 3 месяца после удаления ВЛРС «Мирена» наступила желанная спонтанная бе-

ременность. Беременность протекала нормально. 08.03.2010 г. в родильном доме № 5 г. Красноярск пациентка Ч.Е. в возрасте 30 лет через естественные родовые пути родила здорового мальчика массой 3500 г. ростом 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов. Общая продолжительность родов составила 14 часов 10 минут. Послеродовый период протекал нормально, пациентка выписана из роддома на пятые сутки. При гистологическом исследовании последа опухолевого роста не было выявлено. Через 8 недель после родов произведена гистероскопия с полным кюретажем полости матки. Морфологическое исследование опухолевого роста не выявило. Данной пациентке была повторно введена «Мирена» с целью профилактики рецидива заболевания, а также с целью контрацепции до следующего планирования беременности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность и последующие роды являются заключительным этапом проведенной комбинированной гормональной терапии и максимальной (100 %) медико-социальной реабилитацией пациентки, излеченной от начального рака эндометрия.

Совместное применение агонистов гонадолиберина с введением внутриматочных гормональных релизинг систем, содержащих левоноргестрел, является высоко эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аспирационная биопсия эндометрия — значение комплексного гистологического и цитологического исследования / Ю.Ю. Табакман [и др.] // Сиб. онкол. журн. — 2007. — Прил. № 1. — С. 85—88.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб: Фолиант, 2002. — С. 309—381.
3. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. — М.: Мед. информ. агентство, 2005. — 136 с.
4. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л.А. Ашрафян [и др.] // Практик. онкология. — 2009. — № 2. — С. 71—75.

5. Роль доплерометрии в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия / А.И. Пашов [и др.] // Сиб. мед. обозрение. — 2002. — № 4. — С. 18—25.

6. Способ лечения начального рака эндометрия: пат. 2428201 Рос. Федерация: МПК А61К38/22, А61К38/31, А61Р35/00 / Пашов А.И., Сивова Е.Н., Цхай В.Б.; заявитель Пашов А.И., Сивова Е.Н., Цхай В.Б.; патентообладатель ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ». — № 2010131735/15, заявл. 28.07.2010; опубл. 10.09.2011, Бюл. № 25. — 6 с.

7. Чернуха Г.Е., Могиревская О.А., Шигорева Т.В. Лечебные аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия // StatusPraesens. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 36—38.

8. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — № 1—2. — С. 50—53.

9. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium / T. Schmidt [et al.] // Maturitas. — 2009. — Vol. 62, N 2. — P. 176—178.

10. Minig L., Franchi D., Boveri S. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women // Annals of Oncology. — 2011. — Vol. 22. — P. 643—649.

11. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia / S.D. Reed [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 113, N 3. — P. 655—662.

12. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis / C.A. Petta [et al.] // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20. — P. 1993—1998.

13. Sawicki V., Spiewankiewicz B., Stelmachov J., Cendrowski K. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 279—284.

14. Silverberg S.G. The endometrium // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2007. — Vol. 131, N 3. — P. 372—382.

### Сведения об авторах

**Пашов Александр Иванович** — доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», д.м.н. (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, тел.: 8(913) 533-96-69, 8(391) 237-17-71; e-mail: rachov@mail.ru)

**Цхай Виталий Борисович** — зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», д.м.н., профессор (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, тел.: 8(391) 265-35-84, 8(391) 244-68-17; e-mail: tchai@yandex.ru)

**Сивова Евгения Николаевна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022 г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, тел.: 8(913) 519-22-79; e-mail:jtufelka@yandex.ru)