

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Минздрава РФ

ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, С.М. Пронин

Клинический аспект проблемы состоит в реальной возможности профилактики гормонозависимых опухолей путем нормализации нарушенных функций в репродуктивной системе (восстановление овуляции, устранение гиперэстрогении), особенно для лиц молодого возраста, и компенсации метаболических нарушений (борьба с ожирением, гиперлипидемией и гипергликемией) в более старшем возрасте.

Проблема гиперпластических процессов и рака тела матки вызывает интерес многих специалистов: морфологов, гинекологов, онкологов, эндокринологов. Отмеченное во многих странах, в том числе и в России, нарастание заболеваемости раком эндометрия не может быть объяснено только увеличением продолжительности жизни – оно связано с прогрессирующим ростом таких «болезней цивилизации и урбанизации», как нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, миома матки и генитальный эндометриоз. Эти болезни, сочетаясь чаще всего с метаболическими нарушениями (ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет), образуют выделенный синдром системных нарушений [4].

Теоретический аспект проблемы гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы у женщин состоит в том, что прослеживается существенная роль эндокринно-обменных нарушений, обуславливающих вначале возникновение гиперпластических изменений, а при дополнительном воздействии неясного до настоящего времени канцерогена – развитие на этом фоне неопластической трансформации [5]. Развитие гиперпластических процессов в ответ на длительное влияние эстрогенов на эндометрий очевидно, однако, причина возникновения рака на этом фоне остается и до настоящего времени не совсем ясной.

Клинический аспект проблемы состоит в реальной возможности профилактики гормонозависимых опухолей путем нормализации нарушенных функций в репродуктивной системе (восстановление овуляции, устранение гиперэстрогении), особенно для лиц молодого возраста, и компенсации метаболических нарушений (борьба с ожирением, гиперлипидемией и гипергликемией) в более старшем возрасте.

Возможности первичной профилактики рака органов репродуктивной системы у женщин, направленной на устранение этиологических факторов, представляются в настоящее время проблематичными. Более реально проводить вторичную профилактику, которая направлена на выявление и лечение предраковых заболеваний (дисплазии эпителия различной степени) и преинвазивного рака. Становится все более очевидным, что реальные успехи практической онкологии почти исключительно определяются «удельным весом» ранних форм злокачественных опухолей, их надежным выявлением и своевременным адекватным лечением.

Наиболее дискуссионными являются вопросы оценки предраковых изменений эндометрия и их терминологии. Для описания предраковых форм пролиферации с выраженной структурной перестройкой желез часто используется термин «аденоматозная» гиперплазия эндометрия (ГПЭ). S.B. Gusberg и A.L.Kaplan [21] классифицировали все ГПЭ, за исключением железисто-кистозной гиперплазии, как аденоматозные, подразделяя их на слабую, умеренную и выраженную формы. L.Deligdisch и соавт. [17] в основу своей классификации положили тот же принцип подразделения ГПЭ на железистую гиперплазию эндометрия (ЖГЭ) и АГЭ с учетом ее различной выраженности. F.Vellios [39] был сторонником использования термина «АГЭ» только применительно к выраженной железистой пролиферации эндометрия без признаков цитологической атипии. В более поздних исследованиях термин «АГЭ» часто заменяется понятием «комплексная» гиперплазия [15, 28]. В литературе можно встретить и термин «кистозно-аденоматозная гиперплазия», которую относят к предраку эндометрия [3], хотя правомочность его использования вызывает сомнения. В 1948 г. E.Novak и F.Rutledge [32] ввели термин «атипическая гиперплазия эндометрия» для описания поражений слизистой оболочки матки, схожих с карциномой эндометрия. В работах H. Fox, C.H Buckley [20] и R.J. Kurman, H.J. Norris [28] в качестве основных признаков атипической гиперплазии эндометрия выделены цитологическая атипия, преимуществен-

но с ядерными изменениями и отсутствие стромальной инвазии, свойственной карциноме.

Патоморфологи, гинекологи и онкологи за рубежом руководствуются в основном классификацией, предложенной в 1994 г. Международным обществом гинекологов-патологов и ВОЗ, основанной на структурных и цитологических изменениях эндометрия [35]. Согласно ей, в зависимости от отсутствия или наличия цитологической атипии ГПЭ подразделяют на гиперплазию без атипии и атипичную гиперплазию. В каждой из этих групп выделяют простую гиперплазию с незначительными структурными нарушениями желез и комплексную с измененной архитектурой эндометрия. Морфологическая характеристика этих форм гиперплазий эндометрия подробно изложена R.J. Kurman и H.J. Norris в 1995 г. [29].

Основные гистологические признаки простой ГПЭ без атипии сводятся к увеличению числа желез и изменению их формы, незначительному увеличению соотношения стромального и железистого компонентов при отсутствии цитологической атипии. Для комплексной (аденоматозной) ГПЭ характерна более выраженная пролиферация и тесное расположение желез, имеющих сложную архитектуру с почкообразными и папиллярными разрастаниями, а также увеличение соотношения железистого и стромального компонентов. При этой форме ГПЭ отмечаются эпителиальная стратификация и отсутствие клеточной атипии. АГЭ предполагает цитологическую атипию, а именно, отсутствие полярности, увеличение и стратификацию ядер, изменение их формы, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, нерегулярные комплексы хроматина. Архитектурные нарушения железистого компонента эндометрия позволяют подразделять АГЭ на простую и комплексную. Комплексная АГЭ в отличие от высокодифференцированной аденокарциномы не имеет стромальной инвазии. Ее синонимами являются термины «аденоматозная гиперплазия с атипией» и «тяжелая аденоматозная атипия» [29].

Ранее широко используемый термин «карцинома *in situ*», или эндометриальная интраэпителиальная неоплазия, который обозначает промежуточное состояние эндометрия (между АГЭ и I стадией аденокарциномы), считается не совсем корректным, в связи с чем он не был рекомендован для включения в классификацию ВОЗ [28, 36].

Центральное место среди предраковых состояний занимает атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ). Большинство исследователей рассматривают ее как пограничное состояние между простой гиперплазией и начальной высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия [1, 2, 5, 8, 9, 12, 13, 33]. Принято выделять очаговую (микроаденоматоз) и диффузную форму АГЭ, и оценивать степень ее выраженности: незначительная (легкая – I степень), умеренная (II степень), выраженная (тяжелая – III степень). К установлению диагноза внутриэпителиального рака эндометрия большинство морфологов относятся неоднозначно. Ряд морфологов наряду с АГЭ выделяют еще и рак *in situ* тела матки (преинвазивную форму рака). По существу это есть не что иное,

как выраженная или тяжелая форма АГЭ. Преинвазивный РЭ – это выраженная атипия клеток и ядер эпителиальных элементов в пределах предсуществующих структур без нарушения целостности базальной мембраны. Отличительными особенностями преинвазивного РЭ служат: отсутствие инвазии стромы опухолевыми клетками, сохранность предсуществующих структур эндометрия и базальных желез, наличие воспалительной инфильтрации опухолево-измененного эпителиального пласта при отсутствии ее в окружающей эндометрии. Другие авторы возражают против этого, так как последнее еще больше усугубляет сложность дифференциальной диагностики между выраженной АГЭ и высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия [15, 34, 37]. Исследователи полагают, что постановка диагноза *cis* по материалу биопсий эндометрия (или выскабливания) крайне затруднительна. Диагноз рака *in situ* может быть с уверенностью поставлен только по операционному материалу, когда матка удалена, и можно прицельно исследовать весь эндометрий. Аналогичной точки зрения придерживаются и эксперты ВОЗ в своей классификации опухолей эндометрия [35].

Неслучайно, в ряде работ изменения, первоначально рассматриваемые как аденокарцинома, при пересмотре препаратов в действительности оказались АГЭ [38]. Однако существует и другая точка зрения. Считается, что атипичные изменения не являются предшественником карциномы, так как часто длительно существуют бессимптомно. Они ассоциируются как фактор риска для развития рака только в сочетании с другими признаками. Выявление комплекса эндокринно-обменных нарушений у больных с гиперпластическими процессами эндометрия (в том числе и атипичной гиперплазией) свидетельствует о возможности общих особенностей патогенеза этих заболеваний.

В доступной литературе практически отсутствуют данные о частоте АГЭ у женщин репродуктивного возраста и их ежегодной динамике. Известно, что частота АГЭ с 1989 по 1993 г. снизилась с 10,1% до 5,1%. В последующие годы до 2000 г., несмотря на использование разнообразных методов консервативной терапии, не отмечается существенной динамики в этих показателях, они остаются для АГЭ в пределах от 4,6% до 5,3% [14].

При АГЭ риск малигнизации равен 23–57,1% [14, 24], по некоторым данным, может достигать 81% (при комплексной ее форме). Значительная вариабельность частоты возможного перехода рассматриваемых форм ГПЭ в РЭ, вероятно, связана с различными подходами к оценке структурно-функционального состояния эндометрия и терминологическими несоответствиями, а также с различным числом больных и длительностью наблюдений за ними. Комплексная атипичная ГПЭ (или тяжелая АГЭ) имеет наибольший потенциал малигнизации. Подтверждением этому являются данные о том, что при проведении гистерэктомии в ближайшие сроки после установления диагноза, РЭ выявляется, по данным С.J. Danton и соавт. [16] и J.E. Hunter и соавт., приблизительно у каждой

3-й больной (в 26,7% и в 35% случаев), а, по данным Н. Меске и соавт. – даже у каждой 2-й (54%). В связи с этим А. Liaris и соавт. рекомендуют тщательно пересматривать гистологические материалы больных с АГЭ для выявления признаков аденокарциномы, таких как стромальная инвазия.

При аденоматозной и АГЭ с клеточной атипией риск развития РЭ высок, эти патологические изменения слизистой оболочки матки относятся к предраковым или преинвазивным состояниям, в связи с чем заслуживают пристального внимания гинекологов и онкологов. Если рассматривать проблему рецидивирующих ППЭ и предраковых состояний в возрастном аспекте, то для женщин старшей возрастной группы, несмотря на более частое их возникновение, легче найти ее решение путем оперативного лечения – гистерэктомии. У женщин репродуктивного возраста это часто оказывается невозможным ввиду еще не реализованной генеративной функции. Дальнейший поиск путей лечения молодых женщин возможен лишь при углубленном изучении патогенетических механизмов, лежащих в основе пролиферативных процессов эндометрия.

Вопросы диагностики и особенности клинического течения достаточно хорошо изучены и освещены в литературе. В связи с чем позволим себе, не останавливаясь на них, сразу перейти к рассмотрению временных подходов к терапии АГЭ. Большинство исследователей, занимающихся вопросами патогенеза рака эндометрия, исходят из идеи его гормонообусловленности и гормонозависимости, что злокачественные поражения и гиперплазии эндометрия следует рассматривать не как локальный процесс, а как одно из звеньев в цепи сочетанных эндокринно-обменных нарушений в организме женщины. Комплексный и функциональный подход в изучении патогенеза рассматриваемой патологии позволяет перейти к обоснованию путей патогенетической профилактики и лечения, направленных не только на нормализацию состояния эндометрия, но и на устранение эндокринно-метаболических нарушений.

Лечение больных с атипичической железистой гиперплазией эндометрия претерпело за последние десятилетия существенную эволюцию. В течение многих лет клиницисты придерживались мнения о возможности наблюдения за этими больными, при этом лечение ограничивалось повторными диагностическими выскабливаниями и назначением симптоматических средств. В дальнейшем особенности лечебной тактики определялись установленной высокой частотой перехода атипичической гиперплазии в рак эндометрия – от 6 до 50%. Такой разброс цифр в значительной степени объяснялся несовершенством морфологической интерпретации предраковых и раковых состояний эндометрия. Нет единого мнения и относительно сроков перехода различных видов гиперплазий в рак, они колеблются от 1 года до 12 лет и более.

Учитывая высокую степень канцерогенности, основным методом лечения атипичической гиперплазии эндометрия и начального неинвазивного рака до недавнего

времени была экстирпация матки с придатками. И в настоящее время у женщин в пре- и постменопаузе с диагнозом АГЭ считается предпочтительным хирургическое лечение в этом объеме. Вопрос о яичниках решается интраоперационно. При выявленной на операции патологии яичников, последние удаляются вместе с маткой.

Развитие в гинекологической практике эндоскопических методов лечения внутриматочной патологии обусловило расширение показаний к проведению органосохраняющих операций на матке. Это, в свою очередь, позволило не только значительно снизить частоту радикальных оперативных вмешательств, а следовательно, избежать осложнений, связанных с чревосечением и длительным интубационным наркозом, но и обеспечить более благоприятное течение послеоперационного периода. В настоящее время одним из прогрессивных методов лечения предрака (АГЭ) эндометрия при незаинтересованности пациентки в сохранении менструальной и репродуктивной функций, а также при отсутствии эффекта от гормональной терапии или наличии абсолютных противопоказаний к последней, является гистерорезектоскопия с аблацией эндометрия. Под термином «абляция эндометрия» подразумевается любой вид деструкции эндометрия с полным уничтожением его базального слоя, представленный в условиях электрохирургической гистерорезекции коагуляцией эндометрия на глубину 3–4 мм или петлевой резекцией эндо- и миометрия на ту же глубину [10, 11]. Проблема выбора того или иного метода абляции эндометрия дискутируется до настоящего времени. На клиническом опыте гинекологической клиники МНИОИ им. П.А.Герцена при АГЭ используют резекционную и вапоризационную технологии абляции, обеспечивающие гарантированно глубокую деструкцию внутренней поверхности матки. С внедрением в клиническую практику гистерорезектоскопии внесены существенные коррективы в тактику лечения больных с АГЭ, особенно пожилого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Эндоскопический метод лечения становится методом выбора у данного контингента больных. Среди преимуществ гистерорезектоскопии как альтернативы радикальному хирургическому лечению больных предраком эндометрия необходимо выделить: а) меньшую травматичность; б) более высокую экономичность, в частности, благодаря значительному снижению послеоперационного койко-дня; в) уменьшение длительности операции (варьирует в пределах 20–40 мин).

С тех пор как R.W. Kistner [26, 27] опубликовал серию работ об успешных результатах гормонотерапии больных карциномой *in situ* эндометрия, этот вид лечения привлекает к себе все большее внимание. С появлением высокоактивных синтетических гормональных препаратов стало возможным проведение больным с атипичической гиперплазией эндометрия и неинвазивным раком патогенетического консервативного лечения [5, 23, 25]. Это позволило избегать калечащих операций, а у женщин детородного возраста сохранять менструальный цикл и репродуктивную функцию.

Если при простой гиперплазии эндометрия предлагается циклическое использование прогестагенов, то при аденоматозной и атипической формах большинство исследователей считают предпочтительным применение гестагенов в непрерывном режиме, хотя рекомендуемые дозы препаратов варьируют в довольно широких пределах. Так, T.R.Baker [15] предлагает использовать МПА в дозе 60–70 мг через день, тогда как N.F.Hacker [22] по 100–200 мг в день, а H.Masuzawa и соавт. [31] даже по 600 мг в день. Предлагаемые дозы мегестрол ацетата для терапии предраковых форм гиперплазии эндометрия варьируют от 20 до 160 мг/сут. Почти аналогичные дозы этих препаратов используются для лечения рака эндометрия. Л.В. Арсенова [1] считает, что непосредственные результаты гормонотерапии атипической гиперплазии эндометрия зависят от характера атипии, а также патогенетического варианта заболевания. Прогестинотерапия эффективна при структурной атипии, развившейся как по первому, так и по второму патогенетическому варианту. Полный непосредственный эффект гормонотерапии наблюдается у 94,2% больных этой группы. При наличии клеточной атипии эндометрия полный непосредственный эффект гормонального лечения составил 57,1%, причем отмечено снижение чувствительности к прогестинотерапии при втором патогенетическом варианте заболевания. Гормонотерапия, по мнению Л.В. Арсеновой, неэффективна в случае сочетания обеих морфологических форм атипической гиперплазии эндометрия с патологией миометрия и яичников.

Согласно работам многих исследователей, прогестинотерапия позволяет полностью подавить прогрессию атипической гиперплазии в рак. Риск рецидива АГЭ и перехода в рак, по мнению авторов, увеличивается с возрастом женщин. На этом основании они приходят к выводу, что гормонотерапия должна проводиться только у больных молодого возраста.

В МНИОИ им. П.А.Герцена было предложено использование термина дисплазии для предраковых изменений эпителия слизистой оболочки тела матки по аналогии с диспластическими изменениями эпителия других органов (желудок, кишка), что дает, в известной мере, возможность стандартизировать гистологические признаки предопухольных изменений, а также уточнить этапы их развития. Различают 3 степени диспластических изменений эпителия эндометрия.

Представляет интерес известное мнение Л.Б. Шабада, что предрак – это одно из фазовых состояний в общем комплексе онкогенеза. Для эндометрия это реализуется следующим образом:

1 этап – функциональные нарушения (ановуляция, гиперэстрогения);

2 этап – формирование морфологических изменений, расцениваемых как фоновые (диффузная, очаговая гиперплазия эндометрия);

3 этап – усугубление морфологических изменений, расцениваемых уже как предраковые (слабая и умеренная степень дисплазии эпителия тела матки);

4 этап – развитие злокачественной опухоли с прогрессией, соответствующей трем фазам:

а) фаза преинвазивного рака (III, выраженная степень дисплазии эпителия тела матки или выраженная форма атипической железистой гиперплазии эндометрия); рак *in situ*;

б) рак с минимальной инвазией в миометрий;

в) выраженные формы рака тела матки.

Таким образом, первые два этапа формирования опухоли следует отнести к функциональным и фоновым повреждениям с возможностью их излечения.

Не останавливаясь на известных методах лечения 1-го и 2-го этапов, перейдем к обсуждению специальной терапии предраковых изменений (3-го этапа) и к фазе преинвазивного рака. Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение АГЭ с комбинированных эстроген-гестагенных препаратов. Гинекологическая клиника МНИОИ им. П.А.Герцена придерживается иных позиций. Морфологические критерии АГЭ по данным выскабливания или прицельной биопсии могут трактоваться некоторыми патологами слишком широко, и поэтому трудно исключить возможность недооценки злокачественности процесса. Применение препаратов, содержащих эстрогены, сопровождается пролиферацией желез и элементов стромы, что нежелательно при АГЭ. Кроме того, эстроген-гестагенные препараты не приводят к некрозу и отторжению эндометрия, что характерно для применения «чистых» синтетических прогестагенов, в этом случае регрессия желез может быть неполной, а гормонотерапия – неадекватной. Синтетические прогестагены вызывают повышение структурной и функциональной дифференцировки клеток, секреторную трансформацию и десквамацию эндометрия. При лечении прогестагенами отмечается снижение пролиферативной активности и особенно числа патологических митозов.

Опыт ленинградских ученых, а также исследователей МНИОИ им. П.А.Герцена [6, 7], показал способность прогестагенов «нормализовать» опухолево-измененные клетки эндометрия. У 64,1% пациентов в опухоли возникают изменения в виде повышения степени дифференцировки эпителия, усиления его секреторной функции, появления и увеличения количества очагов плоскоклеточной метаплазии, возникновения децидуоподобной реакции стромы, что свидетельствует о чувствительности к прогестагенам.

Выделены 3 вида морфологического ответа опухоли на вводимый лекарственный препарат, т.е. степени патоморфоза опухоли: легкая, умеренная и выраженная. Признаками лекарственного патоморфоза в эндометриальном компоненте считаются: упорядочение строения новообразования в виде появления правильных железистых структур, уменьшение многорядности клеток в эпителиальном пласте и клеточного полиморфизма, усиление слизееобразования. Повторные биопсии эндометрия в процессе гормонального лечения показывают резкое замедление клеточного деления, дифференцировку и созревание опухолевых клеток, их секреторную трансфор-

мацию с последующей атрофией и некробиотическими изменениями.

В настоящее время при гормонотерапии рака тела матки в России используются 3 группы препаратов: гестагены (17 α оксипрогестерон-капронат, медроксипрогестерон-ацетат, или провера, депостат и др), антиэстрогены (тамоксифен, или нольвадекс, или зитазониум), агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (золадекс).

Механизм действия аналогов ГнРГ достаточно хорошо изучен. Их воздействие ведет к блокаде секреции гонадотропинов в гипофизе, которую называют «селективной медикаментозной гипофизэктомией». Результатом этого влияния является состояние «медикаментозной кастрации или овариэктомии», заключающееся в торможении секреции половых стероидных гормонов в яичниках. Эта блокада временная, обратимая и сопровождается аменореей, которую принято называть «медикаментозной псевдоменопаузой» [30]. Использование аналогов ГнРГ можно расценивать как новую эру в лечении многих гормоночувствительных заболеваний репродуктивной системы, таких как эндометриоз, миома матки, яичниковая гиперандрогения, тяжелые формы предменструального синдрома [18, 30].

В середине 90-х годов XX века в зарубежной литературе появились сообщения об использовании аналогов ГнРГ для лечения маточных кровотечений и ГПЭ. На терапию этими препаратами отмечалось прекращение менометроррагий, и у большинства больных наступала атрофия эндометрия. Эффективность терапии при этом оказалась достаточно высокой (83–93,3%) и сохранялась длительное время.

Широкое внедрение аналогов ГнРГ в клиническую практику для лечения большого числа гормоночувствительных заболеваний послужило поводом для дальнейшего изучения их механизмов действия. G.Emons и соавт. [19] продемонстрировали на линиях раковых клеток эндометрия человека, что влияние агонистов ГнРГ ингибирует пролиферацию и значительно уменьшает число опухолевых клеток. Этот эффект, по мнению авторов, реализуется путем связывания препарата со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Аналогичные связывающие рецепторы для ГнРГ выявлены и в ткани миомы матки. Хотя их функциональная способность пока точно не изучена, становится более ясным, что положительный эффект лечения аналогами ГнРГ может достигаться как посредством блокады гипофизарно-яичниковой системы, так и путем их прямого влияния на клетки-мишени.

В литературе последних лет обсуждается неоднозначное действие тамоксифена. В настоящее время предполагается, что тамоксифен может оказывать антипролиферативное влияние на клетки тканей-мишеней не только путем блокады эстрогенных рецепторов, но и в результате влияния на экспрессию онкогенов, секрецию факторов роста, регуляцию апоптоза, естественную киллерную активность.

Особое внимание должно уделяться выбору больных АГЭ и начальным РЭ репродуктивного возраста для на-

значения самостоятельной гормонотерапии. За многие годы лечения этих пациенток в гинекологической клинике МНИОИ им. П.А.Герцена были выработаны критерии отбора для различных видов терапии, представленные в виде 2 больших групп: *медицинских и социальных*.

К *медицинским критериям* были отнесены: дифференцировка опухоли, глубина инвазии в миометрий, распространение опухоли по полости матки, наличие выраженной эндокринной патологии.

К *социальным* – возраст, желание женщины сохранить матку и получение информированного согласия больной на соответствующее лечение.

Критериями возможности проведения самостоятельной гормонотерапии являлись следующие параметры:

1) морфологическое заключение о наличии атипичной железистой гиперплазии (дисплазии III степени эпителия эндометрия) или начальной формы рака эндометрия;

2) распространение процесса в пределах слизистой оболочки матки (по классификации FIGO – Ia стадия) и локализация в дне или боковых стенках матки,

3) высокая степень дифференцировки аденокарциномы.

После установления возможности гормонального лечения необходимо было решить вопросы подбора препаратов, доз и режимов терапии.

Многолетние изыскания по разработке и применению гормонотерапии как в комбинированном, так и при самостоятельном лечении рака тела матки, позволили нам определить минимальную дозу гестагенов, на введение которой возникали изменения в опухоли, оцениваемые по степеням выраженности лекарственного патоморфоза. Эта доза гестагенов была названа – «тест-доза» и соответствовала 5,0 г 12,5% раствора 17-ОПК. Она свидетельствовала о наличии индивидуальной чувствительности опухоли к гормональному воздействию. При увеличении количества вводимого препарата до 15–20,0 г в 70% случаев было отмечено полное отсутствие опухоли в послеоперационном материале. Эти данные позволили назвать ее «доза достижения эффекта» (ДДЭ) и считать ее определяющим критерием в эффективности и продолжении органосохраняющего лечения.

Большой клинический опыт лечения больных с АГЭ и рака тела матки в репродуктивном периоде позволил нам разработать и рекомендовать результативную 2-этапную схему лечения, где 1-й этап преследовал цель достичь излечения онкологического заболевания. Под воздействием больших доз прогестинов отмечалось постепенное повышение степени дифференцировки опухоли, а затем активизация секреции желез эпителия и через фазу секреторного истощения наступала атрофия желез. Этот этап заканчивался констатацией факта онкологического излечения. Второй этап предусматривал коррекцию нарушенного гормонального гомеостаза для восстановления нормального овуляторного менструального цикла.

Клинически 1-й этап проявлялся в прекращении кровотечения и довольно быстром установлении стойкой аменореи на время всего периода лечения, который длит-

ся для больных с АГЭ 6 мес. Больным с АГЭ (43 человека) вводился 12,5% раствор 17- α -ОПК по 500 мг в/м 3 раза в неделю в течение 2 мес, суммарно 15 г препарата, до получения «дозы достижения эффекта» (ДДЭ). Затем во время гистероскопии производился забор материала эндометрия для оценки чувствительности опухоли по степени выраженности гормонального патоморфоза (полученный биоптат сравнивался с исходным до лечения). Если степень патоморфоза была хорошо выражена, считали, что опухоль гормоночувствительна, и лечение прогностически эффективно. Следующие 2 мес больная получала по 500 мг ОПК в/м 2 раза в неделю. Данный этап лечения завершался последующим 2-месячным введением ОПК по 500 мг в/м 1 раз в неделю. Всего на курс лечения больная получала 23–28 г ОПК (с учетом ДДЭ). Следует подчеркнуть, что в данной схеме можно использовать не только отечественный препарат 12,5% раствор 17-ОПК, но синтетические гестагены импортного производства, типа проверки, депо-проверки и т.д., причем импортные препараты имеют определенное преимущество – они выпускаются в таблетированной форме, что, конечно, больше импонирует больным. Одна таблетка проверки содержит 500 мг медроксипрогестерон-ацетата, таким образом, дозы в схемах лечения остаются теми же. Назначение и проведение самостоятельной гормонотерапии больным с АГЭ характеризуется сугубо индивидуальным подходом и определяется гормональной чувствительностью опухоли, оцениваемой после ДДЭ исчезновением клинических проявлений и наступлением атрофии эндометрия, подтвержденной как эндоскопически, так и морфологически. Последнее является окончательным критерием завершения 1-го онкологического этапа лечения.

У 33 пациенток (76,7%) с атипической гиперплазией эндометрия была выявлена высокая чувствительность опухоли к предлагаемой гормональной терапии, что дало право продолжить ее по принятой в отделении методике. Для завершения 1-го онкологического этапа лечения в группе больных с атипической гиперплазией эндометрия понадобилась доза гестагенов в 2 раза меньше, чем при раке эндометрия, в среднем от 20 до 30 г 17-ОПК.

Органосохраняющее лечение опухолей любой локализации должно быть обеспечено строгим динамическим наблюдением. Использованная схема оценки состояния эндометрия на разных этапах лечения заключалась в тотальном кюретаже с эндоскопическим контролем, а в ряде случаев гистероскопии с прицельной биопсией эндометрия. Тотальный кюретаж показан после введения ДДЭ для определения степени чувствительности опухоли и решения вопроса о продолжении гормонального лечения, а также по завершению 1-го онкологического этапа лечения, поскольку суждение о достижении атрофии эндометрия, т.е. излеченности процесса, является чрезвычайно ответственным моментом. Гистероскопия с прицельной биопсией использовалась для текущей оценки эффективности лечения и проводилась при достижении половинных курсовых доз гестагенов.

Основным критерием достижения эффекта в результате проведенного лечения являлось наступление атрофии эндометрия, доказанной морфологическим и гистероскопическим исследованиями, что соответствовало на данный момент терапии излечению онкологического заболевания. На этом заканчивался 1-й этап воздействия гестагенов, но он отнюдь не устранял гормональные расстройства, вызвавшие развитие опухоли.

Следующий, II этап – гормональная реабилитация – был направлен на восстановление монофазных менструальных циклов. Независимо от тяжести исходной патологии (атипическая гиперплазия или начальная форма рака эндометрия), в течение 6 мес искусственно создавался менструальный цикл при помощи комбинированных эстроген-гестагенных препаратов первого и второго поколения (бисекурин, нон-овлон, овидон, ригевидон и т.д.). Среди них предпочтение имели препараты второго поколения с преобладанием прогестагенной активности. Лечение проводилось по контрацептивной схеме, т.е. с 5-го по 26-й день по 1 таблетке с перерывом на 7 дней. Прием этих препаратов позволял восстановить функциональную активность эндометрия. У всех пациенток менструальный цикл был восстановлен. Ни у одной из обследованных больных через 6 мес после комбинированной гормонотерапии при гистологическом исследовании соскобов признаков рецидива болезни не было установлено. Морфологические изменения соответствовали фазе менструального цикла, гистероскопия производилась с учетом фаз менструального цикла.

Учитывая гормонозависимость АГЭ и РЭ, реальная возможность профилактики возврата болезни – это нормализация нарушенных функций в репродуктивной системе, а именно, – восстановление овуляции и устранение хронической гиперэстрогении. Таким образом, добившись восстановления регулярности менструального цикла у больных, приступали к следующей ступени этапа гормональной реабилитации, а именно, к восстановлению овуляции.

Реабилитация функции яичников осуществлялась по индивидуальной программе. Этот этап считается одним из самых ответственных в органосохраняющем лечении АГЭ и начального РЭ, он позволяет добиться выздоровления больной.

Следует отметить, что основной жалобой у женщин молодого возраста, заболевших предраком и раком эндометрия, в 63% случаев является первичное бесплодие, поэтому восстановление овуляторных циклов дает возможность женщине не только выздороветь, но и выполнить свое основное предназначение – стать матерью. Самопроизвольная овуляция наступала в результате ребаунд-эффекта. Известно, что механизм лечебного действия синтетических прогестинов обусловлен их способностью оказывать временное тормозящее воздействие на секрецию гонадотропных и гормонов яичников, что создает «отдых» гипофизарно-яичниковой системе с последующей активацией ее функции после отмены препаратов. Чаще всего беременность наступает во 2–3-м циклах.

Стимуляция овуляции возможна под воздействием лекарственных препаратов или посредством хирургического вмешательства. Под лекарственной стимуляцией подразумевается введение в организм женщины кломифен цитрата (кломистилбегита, кломида и др.). Данный препарат – кломифен цитрат – является аналогом хлортианизена, относится к группе антиэстрогенов. Действие его заключается в специфическом связывании с рецепторами эстрогенов в гипоталамусе и в яичниках. При этом в малых дозах он усиливает секрецию гонадотропинов (пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) и стимулирует овуляцию. Дозу препарата необходимо подбирать каждой больной и в каждом цикле лечения индивидуально. Терапию следует начинать с 5-го дня от начала очередной менструальноподобной реакции после применения гормонов (прогестероновая или циклическая гормональные пробы). С увеличением дозы увеличивается эффективность препарата, однако, наряду с этим, возрастает количество таких осложнений, как гиперстимуляция яичников и образования в них кист, для избежания которых требуется динамический УЗИ-мониторинг за созреванием фолликула.

Хирургическая стимуляция овуляции применяется у больных со склерокистозными (поликистозными) яичниками и заключается в лапароскопической клиновидной резекции или каутеризации яичников.

В результате проведенного органосохраняющего лечения из 100 больных с АГЭ (43 человека) и начальным раком эндометрия (57 человек) у 20 пациенток наступило 30 беременностей. Из них 14 закончились рождением здоровых детей, 9 – самопроизвольным выкидышем, 7 – искусственным абортom. Беременности у всех пациенток наступили после отмены комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, в течение 1-го года после окончания лечения в результате проявления «ребаунд-эффекта». Беременность в этом случае явилась заключительным результатом проведенной терапии и максимальным проявлением медико-социальной реабилитации женщин, излеченных от предрака и начального рака эндометрия.

Таким образом, для молодых женщин особое значение имеет щадящий характер терапии предрака и РЭ, который позволяет не только сохранить репродуктивную функцию, но и избежать инвалидизации после оперативного лечения. Кроме того, сохраняется возможность создания полноценной семьи, продолжается активность в социально-трудовой жизни, что, несомненно, влияет на качество жизни больной, перенесшей онкологическое заболевание. Возможность полного излечения предопухолевого процесса на ранних этапах его развития с сохранением специфических функций женского организма без ухудшения результатов лечения позволяет при минимальных реабилитационных мероприятиях полностью восстановить семейный статус женщины.

Литература

1. Арсенова Л.В. Клинико-морфологические особенности атипичской гиперплазии эндометрия: Автореф. дис... канд. мед. наук – Л. 1991. – 24 с.
2. Белоус Т.А., Соколова Н.В. Предопухолевые изменения эндометрия // Ранняя диагностика онкологических заболеваний. – М.: Медицина, 1994. – С. 86-88.
3. Бенишрике К. Эндометрий // Репродуктивная эндокринология / Под ред. Йене С.С. и Джаффе.Б.Б. – М.: Медицина, 1998. – С. 531-560.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989.
5. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневский А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. – СПб., Гиппократ, 1992.
6. Бохман Я.В., Вишневский А.С., Волкова А.Т. О связи патогенетических вариантов рака тела матки с биологическими особенностями опухоли и клиническим течением заболевания // Профилактика, ранняя диагностика и комплексное лечение рака тела матки. – Л.: 1981. – С. 6-7.
7. Вехова Л.И., Чулкова О.В., Пронин А.Г. Рак эндометрия у женщин молодого возраста // Сб. науч. тр. «Злокачественные новообразования у лиц молодого возраста» МНИОИ им. П.А. Герцена / Под ред. В.И. Чиссова, В.И. Борисова. – М., 1991. – С. 128-133.
8. Никонов А.А. О разногласиях при гистологической диагностике гиперпластических состояний и онкологической патологии эндометрия // Вопр. онкол. – 1990. – Т. 36, № 9. – С. 1071-1076.
9. Поулсен Г.Е., Тейлор К.У., Собин Л.Г. Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1981. – С. 61-62.
10. Саркисов С.Э. Хирургическая эндоскопия в гинекологии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М.: 1999.
11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. – М.: 1997.
12. Франк Г.А., Белоус Т.А., Соколова Н.В. Морфологические особенности диспластических изменений эндометрия // Арх. пат. – 1990. – Вып. 52, № 9. – С. 18-24.
13. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: СОТИС, 1994. – 480 с.
14. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 42 с.
15. Baker T.R. Premalignant Conditions of the Endometrium (Endometrial Hyperplasia and Adenocarcinoma in situ) // Handbook of Gynecologic Oncology / Ed. Piver M.S. – 1995. – P. 133-140.

16. Danton C.J., Baak J.P.A., Palazzo J.P. et al. Use of computerized morphometric analysis of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. // Amer. J. Obst. Gynecol. – 1996. – Vol. 174, №5. – P. 1518-1521.
17. Deligdisch L. Endometrial Hyperplasia and Endometrial Adenocarcinoma // The uterus / Eds. Altchek A., Deligdisch L. – Springer-Verlag, 1994. – P. 84-101.
18. Donnez J., Schindler A.E., Walliwiener D., Andebert A. Fibroids: management and treatment // GnRH Analogues. The State of the Art. / Eds. Lunenfeld B., Inslar V. – Panthenon: Publishing Group, 1996. – P. 123-128.
19. Emons G., Schroder B., Ortman O. et al. High affinity binding and direct antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone analogs in human endometrial cancer cell lines // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1993. – Vol. 77. – P. 1458-1464.
20. Fox H., Buckley C.H. The endometrial hyperplasia and their relationship to endometrial neoplasia // Histopathology. – 1982. – Vol. 6. – P.493-510.
21. Gusberg S.B., Kaplan A.L. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage of carcinoma of the endometrium // Amer. J. Obst. Gynecol. – 1963. – Vol. 87. – P. 662-677.
22. Hacker N.F. Uterine Cancer // Practical gynecologic oncology. Philadelphia. – Williams, Wilkins, 1988. – P. 285-326.
23. Jobo T., Imai M. et al. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of tow cases // Europ J. Gynaecol. Oncol. – 2000. – Vol. 21(2). – P. 119-122.
24. Kaku T., Tsukamoto N. et al. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia // Gynecol. Oncol. – 1996. – Vol. 60(1). – P. 22-25.
25. Kaku T., Yoshikawa H. et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome // Cancer Letters. – 2001. – Vol. 167 – P. 39-48.
26. Kistner R.W. Histological effects of progestins in hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium // Cancer. – 1959. – Vol. 12. – P. 1106-1122.
27. Kistner R.W., Griffiths C.T., Craig J.M. Use of progestinal agents in the management of endometrial cancer// Cancer. – 1965. – Vol. 18. (12). – P. 1563-1579.
28. Kurman R.J., Norris H.J. Endometrial hyperplasia and metaplasia // Blaustein's Pathology of Female Genital Tract – Ed. 3 / Ed. Kurman R.J. – New-York: Springer-Verlag, 1987. – P. 322-337.
29. Kurman R.J., Norris H.J. Endometrial hyperplasia and related cellular changes // Blaustein's pathology of the female genital tract, – 5 ed. / Ed. Kurman R.J. New York, Springer-Verlag, 1995. – P. 411-437.
30. Lunenfeld B., Inslar V. GnRH Analogues. The State of The Art. – Panthenon: Publishing Group, 1996. – P. 123-128.
31. Masusava H., Badokhou N.H., Nakayama K. et al. Failure of down regulation of estrogen receptors and progesterone receptors after medroxyprogesterone acetate administration for endometrial hyperplasia // Cancer. – 1994. – Vol.74 (8). – P. 2321-2328.
32. Novak E., Rutledge F. Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma // Amer. J. Obst. Gynecol. – 1948. – Vol. 55. – P. 46-55.
33. Schindler A.E. Conservative therapeutic possibilities in glandular or adenomatous endometrial hyperplasia // Zentralbl. Gynecol. – 1996. – Vol. 118 (6). – P. 359-364.
34. Schneider J., Centeno M.M., Ausin J. Use of the Cornier pipelle as the only means of presurgical histologic diagnosis in endometrial carcinoma: agreement between initial and final histology. // Europ. J. Gynaecol. Oncol. – 2000. – Vol. 21 (1). – P. 74-75.
35. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al. World Health Organization-Histologic typing of tumors of the female genital tract. – Heidelberg, Springer-Verlag, 1994. – P. 26-28.
36. Silverberg S.G. Hyperplasia and carcinoma of endometrium // Semin. Diagn. Pathol. – 1988. – Vol.5. – P. 135-153.
37. Silverberg S.G. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. // Mod. Pathol. – 2000. – Vol. 13 (3). – P. 309-327.
38. Sommers S.C. Defining the Pathology of endometrial hyperplasia, displasia and carcinoma// Pathol. Res. Pract. – 1982. – Vol. 174. (3). – P. 175-197.
39. Vellios F. Endometrial hyperplasias and carcinoma in situ // Ginecol. Oncol. – 1974. – Vol. 2. – P. 152-159.

Поступила в редакцию 19.02.2004 г.