



Комбинированное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста

А.И. Пашов¹, Е.Н. Сивова², Я.Ю. Метринский¹

¹ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; Россия, г. Калининград

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработать персонализированный подход к лечению пациенток репродуктивного возраста с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ).

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациенток с морфологическим заключением АГЭ. Ретроспективно они были разделены на две группы на основании показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже и выше пороговых значений — I и II группы соответственно. В I группу вошли 39 (78,0 ± 5,9%) женщин, во II группу — 11 (22,0 ± 5,9%). Медиана возраста участниц I группы составила 33 [27; 37] года, II группы — 30 [26; 33] лет. Метод лечения — комбинированная гормонотерапия агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (бусерелина ацетат (Бусерелин-депо) 3,75 мг) и левоноргестрел-содержащей внутриматочной рилизинг-системой (ЛНГ-ВМС).

Результаты. У 38 (97,4 ± 2,5%) из 39 участниц I группы на фоне проводимой терапии атрофия эндометрия наступила через 3 месяца, у 1 (2,6 ± 2,5%) — через 6 месяцев ($p < 0,001$); у 3 (27,3 ± 13,4%) пациенток II группы — тоже через 3 месяца и у 8 (72,7 ± 13,4%) — через 6 месяцев ($p < 0,001$). При показателях экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже пороговых значений назначается схема аГнРГ № 3 (Бусерелин-депо 3,75 мг, трехразовое применение) + ЛНГ-ВМС, а в случае выявления показателей выше пороговых значений — схема аГнРГ № 6 (Бусерелин-депо 3,75, шестиразовое применение) + ЛНГ-ВМС.

Данных о рецидиве заболевания среди пролеченных женщин на данный момент нет. У 15 (30,0 ± 6,0%) пациенток после лечения наступила беременность.

Заключение. Комбинированная гормональная терапия является эффективным методом лечения АГЭ у женщин фертильного возраста, желающих реализовать свою репродуктивную функцию.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, Ki-67, Vcl-2, p53, гормональное лечение, левоноргестрел-содержащая внутриматочная рилизинг-система, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Вклад авторов: Пашов А.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Сивова Е.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Метринский Я.Ю. — написание текста, редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пашов А.И., Сивова Е.Н., Метринский Я.Ю. Комбинированное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 51–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-51-54

Combined Use of a-GnRH and Intrauterine Levonorgestrel Releasing System in Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia in Women of Reproductive Age

A.I. Pashov¹, E.N. Sivova², Ya.Yu. Metrinskiy¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Alexander Nevskiy Str., Kaliningrad, Russian Federation 236016

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky of the Ministry of Health of Russia; 1 Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Study Objective: to develop a patient-specific approach to management of patients of reproductive age with atypical endometrial hyperplasia (AEH).

Метринский Ян Юрьевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «БФУ им. Иммануила Канта». 236041, Россия, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14. E-mail: metrinskiy@mail.ru

Пашов Александр Иванович (автор для переписки) — д. м. н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «БФУ им. Иммануила Канта». 236016, Россия, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14. eLIBRARY.RU SPIN: 5022-8272. E-mail: pashov@mail.ru (Окончание на с. 52.)



Study Design: prospective study.

Materials and Methods. The study enrolled 50 patients with morphologically confirmed AEH. All patients were retrospectively allocated to two groups based on immunohistochemical marker expression values below and above threshold values — groups I and II, respectively. Group I comprised 39 (78.0 ± 5.9%) patients, whereas group II included 11 (22.0 ± 5.9%) patients. Median age in group I was 33 [27; 37] years old, in group II it was 30 [26; 33] years old. The treatment method was combined hormone therapy with a-GnRH (buserelin acetate 3.75mg) and levonorgestrel-containing intrauterine releasing system.

Study Results. Following therapy, 38 (97.4 ± 2.5%) out of 39 patients in group I had endometrium atrophy in 3 months, 1 (2.6 ± 2.5%) patient — in 6 months ($p < 0.001$); 3 (27.3 ± 13.4%) patients in group II — in 3 months, and 8 (72.7 ± 13.4%) patients — in 6 months ($p < 0.001$). Where immunohistochemical marker expression values are below threshold values, a-GnRH (three times) + LNG-IUS regimen was prescribed, and where values are above threshold values — a-GnRH (six times) + LNG-IUS regimen.

No information on disease relapses in treated women is currently available. After treatment, 15 (30.0 ± 6.0%) women conceived.

Conclusion. Combined hormone therapy is efficient for treatment of AEH in fertile women wishing to have children.

Keywords: atypical endometrial hyperplasia, Ki-67, Bcl-2, p53, hormone therapy, evonorgestrel-containing intrauterine releasing system, a-GnRH.

Contribution: Pashov, A.I. — study concept and design, material collection and processing, article preparation, editing; Sivova, E.N. — study concept and design, material collection and processing, statistical data processing, article preparation; Metrinskiy, Ya.Yu. — article preparation, editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Pashov A.I., Sivova E.N., Metrinskiy Ya.Yu. Combined Use of a-GnRH and Intrauterine Levonorgestrel Releasing System in Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia in Women of Reproductive Age. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 51–54. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-51-54

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие сохраняется тенденция к увеличению распространенности патологических пролиферативных процессов эндометрия среди женщин репродуктивного возраста. Подобные процессы — это наиболее часто встречающиеся заболевания в большинстве социально и экономически развитых стран [1–4]. Такой рост объясняется увеличением продолжительности жизни в женской популяции и наличием некоторых факторов риска, таких как повышение числа пациенток, страдающих ожирением, которое становится эпидемией; диабетом и гипертонической болезнью. Влияет на ситуацию и улучшение диагностических возможностей современной медицины.

Однако в целом распространенность атипичической гиперплазии эндометрия (АГЭ) оценить сложно в связи с различными причинами: меняющимися критериями диагностики, недостаточным обследованием женщин с клиническими проявлениями, редкой и/или несвоевременной обращаемостью за медицинской помощью, разными способами взятия материала, сочетанием атипичической гиперплазии и эндометриальной карциномы (ЭК) [1–3, 5–7].

«Золотым стандартом» лечения АГЭ является оперативное вмешательство. У женщин фертильного возраста такое лечение не позволяет в дальнейшем реализовать репродуктивную функцию [4, 6].

За последние десятилетия число женщин с АГЭ фертильного возраста значительно увеличилось, также возросло количество пациенток молодого возраста, которые подверглись хирургическому лечению [1, 4].

Несмотря на накопленный научный и клинический материал, вопросы лечения АГЭ до настоящего времени остаются дискуссионными. Это требует изыскания современных консервативных методов терапии молодых пациенток, позволяющих сохранить менструальную и детородную функции и оптимально решить проблемы социального здоровья [4, 6, 8–11].

Цель настоящего исследования: разработать персонализированный подход к лечению пациенток с АГЭ репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» и КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4». Иммуногистохимическое исследование проводилось на базе КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро» в 2010–2014 гг.

В исследование вошли 50 пациенток с АГЭ, которые обратились за медицинской помощью по поводу аномальных маточных кровотечений. Изучалась эффективность комбинированного гормонального лечения с помощью агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (бусерелина ацетат (Бусерелин-депо) 3,75 мг) и левоноргестрел-содержащей внутриматочной рилизинг-системы (ЛНГ-ВМС). Все обследуемые проходили тщательный анамнестический и клинический, морфологический отбор, который осуществлялся методом стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения.

В исследование включали женщин с АГЭ по результатам морфологического исследования эндометрия различной национальной принадлежности в возрасте от 18 до 40 лет с нереализованной репродуктивной функцией. Критерий исключения: нежелание пациентки участвовать в исследовании.

Проводились анализ жалоб и анамнеза участниц, исследование соматического, гинекологического статусов; измерение массы (кг), роста (см), вычисление ИМТ. Применялись инструментальные (УЗИ, доплерометрия), эндоскопический (гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки), лабораторные методы (морфологическое исследование соскобов и аспиратов эндометрия, иммуногистохимическое исследование с использованием панели антител: ER, PR, Ki-67, Bcl-2, p53, E-cadherin). Гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки осуществлялась с целью оценки эффективности метода лечения через 3 и 6 месяцев, а также через 6 недель после родов. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось согласно протоколу с применением

Сивова Евгения Николаевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3444-6028. E-mail: janesisivova@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 51.)

двухшаговой полимерной системы визуализации En Vision + Dual Link System-HRP Dako Cytomation [5].

Ретроспективно пациентки были разделены на две группы на основании показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже и выше пороговых значений — I и II группы соответственно. Пороговые значения для Ki-67 — 75%, Vcl-2 — 45%, p53 — 45%. В I группу вошли 39 (78,0 ± 5,9%) женщин, во II группу — 11 (22,0 ± 5,9%). Медиана возраста участниц I группы составила 33 [27; 37] года, II группы — 30 [26; 33] лет. В результате проведенного нами исследования и анализа полученных данных можно сделать вывод, что группы являются сопоставимыми.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics v. 19 (IBM, США). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95%-ных ДИ процентных долей. Подчинение закону нормального распределения для количественных учетных признаков определялось с помощью критерия Шапиро — Уилка.

Все количественные признаки не подчинялись закону нормального распределения. В связи с этим они представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей (Me [P25; P75]). Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна — Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков — с помощью критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе дифференцированного подхода к лечению АГЭ лежит оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров ER, PR, Ki-67, Vcl-2, p53, E-cadherin.

Морфологи предполагают, что АГЭ в 40% случаев ассоциирована с ЭК, однако поставить окончательный диагноз можно только после гистерэктомии. Некоторые артефакты: фрагментация материала, кровотечение, в результате которого строма спадается, фрагменты пролиферативного и секреторного эндометрия, хронический эндометрит — могут повлиять на результат гистологического исследования, вызывать как недооценку заболевания, так и его гипердиагностику [4, 12, 13].

Различия между АГЭ и ЭК в биопсийном материале сложны и имеют для клинициста огромное значение, так как от них зависит тактика лечения [5, 14, 15].

Учитывая сложности дифференциальной диагностики АГЭ и ЭК, а также высокий процент сочетанного диагноза АГЭ и ЭК, в своем исследовании мы изучали экспрессию различных иммуногистохимических маркеров, так как иммуногистохимические и молекулярно-генетические изменения являются основой формирования АГЭ [5, 16–18].

Анализ полученных нами результатов показал, что статистически значимыми параметрами являются Ki-67, Vcl-2,

p53 ($p < 0,05$), которые определены на основании времени наступления атрофии эндометрия по результатам гистологического исследования. В своем исследовании экспрессии иммуногистохимических маркеров мы определили пограничные значения для дифференцированного подхода к лечению АГЭ: Ki-67 — 75%, Vcl-2 — 45%, p53 — 45%. Так, при использовании иммуногистохимических маркеров для уточнения характера патологического процесса мы получили высокие показатели специфичности и чувствительности с помощью ROC-анализа. Специфичность и чувствительность для Ki-67 составили 94,9% и 54,5% ($p < 0,001$), для Vcl-2 — 94,9% и 45,5% ($p < 0,002$), для p53 — 94,9% и 63,6% ($p < 0,001$).

На фоне проводимой комбинированной терапии гистологическое заключение «атрофия эндометрия» являлось маркером излечения АГЭ. У 38 (97,4 ± 2,5%) из 39 участниц I группы на фоне лечения атрофия эндометрия наступила через 3 месяца, у 1 (2,6 ± 2,5%) — через 6 месяцев ($p < 0,001$); у 3 (27,3 ± 13,4%) пациенток II группы — тоже через 3 месяца и у 8 (72,7 ± 13,4%) — через 6 месяцев ($p < 0,001$). Медиана времени достижения атрофии эндометрия в I группе составила 3,0 [3,0; 6,0] месяца, а во II группе — 6,0 [6,0; 6,0] месяцев. Данных о рецидиве заболевания среди пролеченных женщин на данный момент нет. У 15 (30,0 ± 6,0%) из 50 женщин после лечения наступила желанная беременность.

На основании полученных данных нами разработан персонализированный подход к лечению АГЭ. При показателях экспрессии иммуногистохимических маркеров ниже пороговых значений назначается схема агНРГ № 3 (Бусерелин-депо 3,75 мг, трехразовое применение) + ЛНГ-ВМС, а в случае выявления показателей выше пороговых значений — схема агНРГ № 6 (Бусерелин-депо 3,75 мг, шестиразовое применение) + ЛНГ-ВМС. ЛНГ-ВМС устанавливается на срок не более 3 лет с целью контрацепции или до желания женщины реализовать репродуктивную функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Созданный нами метод позволяет не только провести эффективное лечение атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ), но и не допустить развития рецидива заболевания, а также дает пациентке возможность реализовать свою репродуктивную функцию. Консервативное комбинированное гормональное лечение с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и левоноргестрел-содержащей внутриматочной рилизинг-системы является высокоэффективным при АГЭ. Однако существуют различия в режимах комбинированного гормонального лечения. Эти различия обусловлены тем, что время наступления морфологического излечения данного патологического процесса статистически значимо отличается. Используя полученные нами пограничные показатели экспрессии Ki-67, Vcl-2, p53, врач акушер-гинеколог определяет адекватную схему комбинированного гормонального лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. M.: Herzen Scientific Research Institute, Federal Research Centre for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (in Russian)]

- Saldívar J.S., ed. *Cancer of the uterine endometrium. Advances and controversies*. Intech Open; 2012. 182 p.
- Renaud M.C., Le T.; SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guidelines Committee; Special contributors. *Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer*. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013; 35(4): 380–1. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30970-1
- Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Филатова Ю.В. Функционально-щадящее лечение начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина

- РАМН. 2009; 20(4): 80–3. [Novikova E.G., Tchoulkova O.V., Philatova Yu.V. Function-sparing treatment of premenopausal women with early stage endometrial carcinoma. *Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Russian Academy of Medical Science*. 2009; 20(4): 80–3. (in Russian)]
5. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Букреев А.В., Фокина А.П. Иммуногистохимические аспекты консервативного комбинированного лечения атипичской гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Онкогинекология*. 2015; 4: 29–33. [Pashov A.I., Sivova E.N., Bukreev A.V., Fokina A.P. Immunohistochemical aspects of conservative combinaton treatment of atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium in women of young age. *Oncogynecology*. 2015; 4: 29–33. (in Russian)]
 6. Сапрыкина, Л.В., Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения. *Лечебное дело*. 2011; 3: 4–8. [Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Litvinova N.A. Hyperplastic processes of endometrium: problems of ethiopathogenesis, clinics, diagnostics and treatment. *General Medicine*. 2011; 3: 4–8. (in Russian)]
 7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия. *Сиб. онкол. журн*. 2008; 5: 68–74. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, interraction with endometrial carcinogenesis. *Siberian Oncol. J*. 2008; 5: 68–74. (in Russian)]
 8. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Коган Е.А., Асатурова А.В., Файзуллина Н.М. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия натуральным микронизированным прогестероном. *Акушерство и гинекология*. 2013; 10: 51–8. [Chernukha G.E., Dumanovskaya M.R., Kogan E.A., Asaturova A.V., Faizullina N.M. New possibilities for the treatment of endometrial hyperplasia with natural micronized progesterone. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 10: 51–8. (in Russian)]
 9. Герасимов А.В., Тархов А.В., Бабаянц Е.В., Сисакян В.Т., Афанасьева Н.А., Кулиджанян А.П. и др. Органосохраняющее лечение при атипичской гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста Новосибирской области. *Сиб. онкол. журн*. 2008; Приложение 1: 33. [Gerasimov A.V., Tarkhov A.V., Babayantz E.V., Sasikyan V.T., Afanasieva N.A., Kulidzhanyan A.P. et al. Conservation therapy of atypical endometrial hyperplasia in women of reproductive age in Novosibirsk region. *Siberian Oncol. J*. 2008; suppl.1: 33. (in Russian)]
 10. Kim M.K., Seong S.J. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia: can Pipelle endometrial sampling be an accurate method of follow-up evaluation? *J. Gynecol. Oncol*. 2013; 24(2): 103–4. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.2.103
 11. Pashov A.I., Tskhay V.B., Ionouchene S.V. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study. *Gynecol. Endocrinol*. 2012; 28(7): 559–61. DOI: 10.3109/09513590.2011.649813
 12. Hahnemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J., Acheson N. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstet. Gynecol. Reprod. Med*. 2007; 17(6): 169–72. DOI: 10.1016/j.ogrm.2007.04.006
 13. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., Mallmann P.; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO classification of endometrial hyperplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(2): 135–6. DOI: 10.1055/s-0034-1396256
 14. Mittal K., Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2008; 27(1): 45–8. DOI: 10.1097/pgp.0b013e318074fd60
 15. Goncharenko V.M., Beniuk V.A., Kalenska O.V., Demchenko O.M., Spivak M.Y., Bubnov R.V. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J*. 2013; 4(1): 24. DOI: 10.1186/1878-5085-4-24
 16. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23(2): 232–54. DOI: 10.1093/humupd/dmw042
 17. Stănescu A.D., Nistor I., Potecă A.G., Dițescu D., Comănescu M. Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2014; 55(4): 1339–44.
 18. Zidan A.A., Hassan A.A., Seadah Sh.Sh.A., Ibrahim E.H., Attiah S.M. Selected immunohistochemical prognostic factors in endometrial hyperplasia versus carcinoma. *J. Am. Sci*. 2015; 11(4): 14–22. ■

Поступила / Received: 25.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2020