

navirus infection. Clin Pract Cases Emerg Med. 2020; 4(3): 321-323. DOI: 10.5811/cp-cem.2020.5.47937

17. Tissue plasminogen activator (tPA) treat-

ment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series / J. Wang [et al.]. J Thromb Haemost. 2020; 18(7): 1752-1755. DOI:10.1111/jth.14828

18. Transverse myelitis related to COVID-19 infection / A. Zachariadis [et al.]. J Neurol. 2020; 267(12): 3459-3461. DOI: 10.1007/s00415-020-09997-9

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.32

УДК 617-089

Э.Н. Кириллова, Т.И. Николаева, С.А. Мыреева, Т.А. Сосина

ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ РАННЕЙ СТАДИИ С РЕАЛИЗАЦИЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

В статье представлен клинический случай успешной реализации генеративной функции после благоприятного исхода лечения рака эндометрия. Пациентке 41 года, с диагнозом эндометриодная аденокарцинома, с низким овариальным резервом, нереализованным репродуктивным потенциалом предложен вариант органосохраняющего лечения в объеме гистерорезектоскопии с последующей гормонотерапией. После проведения лечения на контрольном обследовании данных о рецидиве или прогрессировании выявлено не было, рекомендовано планирование беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, которое не проведено ввиду наступившей спонтанной беременности. Данный клинический случай продемонстрировал, что проведение органосохраняющего лечения при раннем раке эндометрия позволило не только излечить злокачественный процесс, но и в последующем выполнить генеративную функцию, не снижая эффективности лечения.

Ключевые слова: рак эндометрия, органосохраняющее лечение, гормонотерапия, клинический случай.

The article presents a clinical case of successful implementation of generative function after a favorable outcome of endometrial cancer treatment. A 41-year-old patient with a diagnosis of endometrioid adenocarcinoma, low ovarian reserve, unrealized reproductive potential was offered a variant of organ-preserving treatment in the amount of hysterorectoscopy followed by hormone therapy. After the treatment, no data on recurrence or progression were revealed at the follow-up examination, pregnancy planning with the help of assisted reproductive technologies was recommended, which was not carried out due to spontaneous pregnancy. This clinical case demonstrated that organ-preserving treatment for early endometrial cancer allowed not only to cure the malignant process, but also subsequently perform a generative function without reducing the effectiveness of treatment.

Keywords: endometrial cancer, organ-preserving treatment, hormone therapy, clinical case.

Введение. В современном обществе гинекологическому раку подвержена достаточно большая доля женщин детородного возраста, которые хотели бы сохранить способность к деторождению в будущем [25]. Одно из лидирующих мест среди злокачественных опухолей женской половой системы занимает рак тела матки (РТМ). По данным статистики, в 2019 г. было диагностировано 62 000 новых случаев рака эндометрия (РЭ) в мире и, что особо настораживает, прогнозируется рост как заболеваемости, так и смертности со скоростью 1-2% в год [2, 16, 17, 23]. Для сравнения можно привести статистические данные американского здравоохранения, которые свидетельствуют о ежегодном выяв-

лении приблизительно 40 тыс. новых случаев заболевания и возрастании частоты РТМ за последние 20 лет примерно на 50 % [9]. Самый низкий уровень смертности вследствие РЭ фиксируется в Центральной и Южной Азии, самый высокий — в странах Африки [15]. Выжившие после РТМ могут испытывать проблемы, обусловленные лечением, включая бесплодие, раннюю менопаузу, расстройства сексуальной сферы и лимфатические отеки нижних конечностей [26]. В России РЭ также остается наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием и занимает 1-е место в структуре гинекологического рака. В 2021 г. были зарегистрированы 22951 больная [3]. При этом 84,4 % пациенток диагностированы на I-II стадиях с 5-летней выживаемостью - до 73,1 %. Чаще заболевают женщины в возрасте от 45 до 74 лет, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года [18]. Но несмотря на это, в редких случаях РЭ может быть диагностирован и у пациенток репродуктивного возраста. В такой ситуации перед онкогинекологом встает вопрос не только об излечении молодой пациентки, но и

о возможности сохранения фертильности [13, 21, 22]. У 5,2% пациенток диагноз был установлен в репродуктивном возрасте (от 18 до 45 лет), что в абсолютных числах составило 1317 чел. За последние 10 лет (2006–2016 гг.) отмечается не только неуклонный рост заболеваемости РЭ с приростом до 38,45%, но и «омоложение» патологии [5, 11].

В силу различных социально-экономических причин значительная часть женщин откладывают рождение даже первого ребенка на возрастной период старше 35 лет [5, 11, 19]. Таким образом, на протяжении последних десятилетий сохранение фертильности у молодых пациенток со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы остается одним из приоритетных направлений в онкологии. В настоящее время лечение начального РЭ с сохранением фертильности для молодых пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию, разработаны американские (NCCN), европейские (ESMO) и российские клинические рекомендации, однако единых стандартов в схемах и длительности гормонотерапии нет [14, 20]. В частно-

Якутский республиканский онкологический диспансер: **КИРИЛЛОВА Элеонора Николаевна** — врач онколог-гинеколог, elya_kirillova1@icloud.com, **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** — к.м.н., гл. врач; доцент Мединститута Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, **МЫРЕЕВА Светлана Анатольевна** — к.м.н., зав. отд., **СОСИНА Туяра Анатольевна** — врач онколог-гинеколог.

сти, в рекомендациях Российского общества клинических онкологов 2022 г. и Ассоциации онкологов России 2020 г. указывается, что органосохраняющее лечение рака тела матки следует проводить в учреждениях, имеющих такой опыт [1, 7]. Пациентки должны быть информированы о рисках, связанных с консервативным лечением с целью сохранения фертильности, в частности о высокой частоте рецидивов, а также о необходимости удаления матки в будущем. В России с середины 70-х гг. прошлого века органосохраняющим лечением предрака и начального РЭ активно занимается Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, и до настоящего времени в клинике продолжают исследования данного метода лечения и поиск возможных путей улучшения онкологических и репродуктивных результатов [5].

Согласно классической модели, предложенной Я.В. Бохманом в 1983 г., РЭ бывает двух типов [24, 27]. Большим I патогенетическим вариантом рака эндометрия свойственны ожирение, высокий эстрогенный фон в пре- и постменопаузе, базальная и реактивная гиперинсулинемия, склонность к развитию высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия с высоким содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани. У больных II патогенетическим вариантом рака эндометрия, как правило, пожилых женщин, опухоль имеет высокую степень злокачественности с неблагоприятным прогнозом. Учитывая ведущую роль в возникновении РЭ избыточного влияния на ткань эндометрия эстрогенов и дефицита прогестерона, гормональная терапия начального РЭ заключается в назначении высоких доз гестагенов, воздействие которых приводит к атрофическим изменениям в эндометрии и ремиссии заболевания, на фоне чего возможно проведение терапии, направленной на восстановление репродуктивной функции [6, 8]. Необходимо отметить, что органосохраняющее лечение возможно только при определенных характеристиках злокачественного новообразования: начальная стадия развития опухоли (стадии IA без инвазии миометрия), высокая степень дифференцировки клеток опухоли, отсутствие признаков метастазирования и инвазии опухоли в лимфоваскулярное пространство [10, 12].

Клинический случай. Пациентка О., 41 года, обратилась в поликлинику

Якутского республиканского онкологического диспансера (ЯРОД) в декабре 2020 г. по направлению из отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ОВРТ) Республиканской больницы №1–Национального центра медицины, где проходила обследование по поводу первичного бесплодия. Из анамнеза заболевания: в марте 2020 г. диагностирована гиперплазия эндометрия в рамках обследования для вступления в программу ВРТ с диагнозом: Женское бесплодие, трубный фактор, хронический двусторонний сальпингоофорит в стадии ремиссии, хронический эндометрит, микроаденома гипофиза, гиперпролактинемия, старший репродуктивный возраст, низкий овариальный резерв. В ОВРТ было проведено раздельное диагностическое выскабливание, по данным гистологического исследования выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома эндометрия. Гинекологический анамнез: менархе с 12 лет, установились сразу по 4 дня через 26 дней, цикл регулярный, беременностей не было, гинекологические заболевания: хронический сальпингоофорит, состоит на учете по поводу первичного бесплодия. Первичный осмотр и бимануальное исследование: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Влагалище узкое, нерожавшей, своды свободные, эластичные. Шейка матки нормальных размеров, конической формы, слизистая оболочка визуально не изменена, наружный зев точечной формы, без патологических изменений. Тело матки расположено кпереди, нормальных размеров, грушевидной формы, обычной консистенции, безболезненное при пальпации, придатки не увеличены, параметрий мягкий. По данным ультразвукового исследования органов малого таза: увеличение толщины эндометрия, обедненный фолликулярный аппарат обоих яичников. По данным магнитно-резонансной томографии малого таза и забрюшинного пространства: тело матки в размерах не увеличено, длиной 4,5 см, толщиной 6,0 см, шириной 5,2 см, контуры четкие, ровные, миометрий однородный; полость матки не расширена, эндометрий неоднородной структуры, без достоверных признаков инвазии в миометрий; шейка матки, яичники не увеличены; тазовые и забрюшинные лимфоузлы не увеличены. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости: очаговой патологии в структуре

паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено; диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы; перигастральная лимфаденопатия; гемангиома тела L5 позвонка; в легких без свежих и инфильтративных изменений. По другим исследованиям: по фиброгастроскопии выявлен поверхностный гастрит, по ректосигмоскопии видимой патологии не обнаружено. Инфекционные и аллергические заболевания не выявлены. Наследственный анамнез: у родной сестры в 16 лет диагностирован острый миелобластный лейкоз.

На междисциплинарном консилиуме проведено стадирование рака эндометрия по системе TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016) и классификации FIGO (2009): cT1aN0M0 IA стадия. Учитывая желание пациентки и нереализованный репродуктивный потенциал проведена консультация с ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ, где предложен вариант органосохраняющего лечения в объеме гистерорезектоскопии, резекция опухоли, с последующей гормонотерапией. Пациентка была информирована относительно рисков, связанных с органосохраняющим лечением, и направлена для проведения хирургического этапа в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В федеральном учреждении проведен пересмотр гистологических блоков, заключение: эндометриоидная аденокарцинома low grade на фоне эндометриального полипа. Пациентке была выполнена гистероскопия с прицельной резекцией эндометрия. Послеоперационное гистологическое исследование: пласты реактивно измененного многослойного плоского неороговевшего эпителия без подлежащей стромы, цервикального эпителия с очаговой зрелой плоскоклеточной метаплазией. На фоне эндометрия с выраженными секреторными изменениями фокусы гиперплазии с архитектурной атипией без атипии цитологической. Далее пациентке назначена гормонотерапия на 6 мес.: депо-провера 500 мг по схеме, тамоксифен 20 мг.

Через 3 и 6 мес. приема гормонотерапии в рамках контрольного обследования проведена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки. Гистологическое заключение: фрагменты эндометрия без признаков злокачественного роста. По данным магнитно-резонансной томографии малого таза и забрюшинного

пространства достоверных данных за прогрессирование основного заболевания не выявлено, имеется жидкостное образование в проекции правого яичника, больше данных за кисту.

Пациентка была направлена для проведения повторной очной консультации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для решения вопроса о планировании беременности после лечения рака. Учитывая трубный фактор первичного бесплодия, низкий уровень антимюллера гормона, низкое количество антральных фолликулов, высокую заинтересованность в беременности, низкую вероятность самостоятельного зачатия, рекомендовано планирование беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, которое впоследствии не применялось ввиду наступившей спонтанной беременности. Пациентка во время гестации согласно установленным срокам проходила контрольное обследование у онкогинеколога, по результатам которого данных за рецидив или прогрессирование заболевания не выявлено. Перед родоразрешением проведена телемедицинская консультация с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Заключение: родоразрешение может быть проведено через естественные родовые пути, если нет акушерских показаний для выполнения кесарева сечения. Руководствуясь существующими клиническими рекомендациями МЗ РФ, пациентка должна быть информирована о рисках, связанных с консервативным лечением для сохранения фертильности, в частности о высокой частоте развития рецидивов при сохранении матки, о риске метастазирования, а также о необходимости профилактического удаления матки после репродуктивной реализации или при достижении возраста, при котором планирование беременности неактуально. Решение об объеме выполнения хирургического лечения должно быть сформировано после родоразрешения и исследования через 3-4 мес. Учитывая, что у пациентки рак эндометрия низкого риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы, при отсутствии злокачественных клеток в матке или сохранении минимальной степени распространенности опухолевого процесса возможно обсуждение вопроса об удалении матки с маточными трубами и сохранением яичников. При отсутствии данных о поражении регионарных лимфатических узлов и сохранении стадии заболевания лимфодиссекция может не выполняться.

В случае отказа пациентки от профилактического удаления матки после родоразрешения рекомендуется выполнить гистологическое исследование эндометрия и при отсутствии патологических изменений установить внутриматочную гормональную систему с обязательным последующим гистологическим и ультразвуковым контролем состояния эндометрия каждые 6 мес.

На сроке 35 недель гестации проведено оперативное родоразрешение, родилась девочка с весом 2820 г, ростом 48 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Во время операции выполнено диагностическое выскабливание полости матки с последующим гистологическим исследованием, по результату которого данных за злокачественный рост в материале не выявлено, в материале кровь, фибрин, мел-

кие фрагменты децидуальной ткани.

В послеродовом периоде пациентка отказалась от профилактического удаления матки, наблюдение продолжается (рисунок).

Таким образом, представленный клинический случай свидетельствует о высокой эффективности применения гормонотерапии. Органосохраняющее лечение позволяет в последующем реализовать репродуктивную функцию. Необходимы тщательный учет показаний и противопоказаний к предстоящему лечению, правильный отбор больных. В большинстве случаев после органосохраняющего лечения риск рецидива опухоли низкий, а женщины вновь приобретают шанс забеременеть и родить здорового ребенка. Решение о проведении органосохраняющего лечения должно



Схематическое изображение клинического случая пациентки О., 41 года

приниматься мультидисциплинарной командой с участием онкогинеколога, лучевого онколога, акушера-гинеколога, репродуктивного эндокринолога и перинатолога.

Литература

1. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Рак тела матки. Год утверждения: 2020 (пересмотр каждые 3 года). Association of Oncologists of Russia. Clinical Guidelines. Cancer of the Body of the Uterus. Approved in 2020 (reviewed every 3 years) http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak-tela-matki.pdf
2. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., 2008. С.6-11.
3. Ashrafyan L. A., Kiselev V. I. Tumors of the Reproductive Organs (Etiology and Pathogenesis). Moscow, 2008, pp. 6-11
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахназаровой М., 2022.
5. Malignant tumors in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 234 с.
7. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., Ed. State of Oncological Care for the Population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 234 p.
8. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: МИА, 2005. 132 с.
9. Novikova E.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Precancer and Primary Endometrial Cancer in Women of Reproductive Age. Moscow: MIA, 2005. 132 p.
10. Лечение рецидивов атипической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии / Новикова О.В., Новикова Е.Г., Волченко Н.Н. и др. //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 1: 68–76.
11. Treatment of Relapses of Atypical Hyperplasia and Initial Endometrial Cancer After Self-Hormone Therapy / Novikova O.V., Novikova E.G., Volchenko N.N., et al. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*, 2018, 1:68–76.
12. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. RUSSCO. Версия 2022/ Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В. и соавт. doi:10.18027 / 2224-5057-2022-12-3s2-260-275 https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/recoms2022_12.pdf
13. RUSSCO Practical Guidelines for Drug Treatment of Uterine Cancer and Uterine Sarcomas, Version 2022 / Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Y., Novikova E.G., Novikova O.V. et al.
14. Пронин С.М., О.В. Новикова, Андреева Ю.Ю. Применение рилизинг-систем и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении атипической гиперплазии и начального рака эндометрия // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 1: 40–3.
15. Pronin S.M., Novikova O.V., Andreeva Y.Y. Use of Releasing Systems and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in the Treatment of Atypical Hyperplasia and Early Endometrial Cancer. *Oncology. P. Herzen Journal*. 2013; 1:40-3.
16. Alteri D.C. Survivin versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer // *Oncogene*. 2003. Vol. 22. 858-16.
17. Carneiro M.M., Lamaita R.M., Ferreira M.C.F., Silva-Filho A.L. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? Review of the literature. *JBRA Assist Reprod*. 2016; 20(4): 232-9. doi: 10.5935/1518-0557.20160045
18. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(1): 16-41. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
19. De Felice F., Marchetti C., Di Pinto A., Musella A., Palaia I., Grazia Porpora M., et al. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedalscience*. 2018; 12: 798. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.798>.
20. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R., Haas J., Chang Y., Fuller A.F. *Gynecol Oncol*. 2001; 83(2):388–393.
21. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:16–41.
22. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136 (5). P. E359–E386.
23. International collaborations in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. Timori Milan. 2009. Vol. 95. P. 579-596.
24. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. *Cancer Statistics // Cancer J. Clin*. 2007. Vol. 57. P. 43-66.
25. Khazaei Z., Hasanpour D., Amiri M. et al. The incidence and mortality of endometrial cancer and its association with body mass index and human development index in Asian population. *World Cancer Res J* 2018;5:e1174.
26. Lancaster J.M., Powell C.B., Chen L.M., Richardson D.L. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015; 136: 3-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.009
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms; Version 2.2018 — may 25.2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
28. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current Kalogera E., Dowdy S.C., Bakkum-Gamez J.N. perspectives. *Int J Womens Health*. 2014; 6:691–701.
29. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. Lee N.K., Cheung M.K., Shin J.Y., et al. 2007;109(3):655-662.
30. Siegel RL, Miller KD, Siegel RL, Miller KD, Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69: 7-34
31. Suarez A.A., Felix A.S., Cohn D.E. (2017). Bokhman redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecol. Oncol.*, 144 (2), 243–249. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.010.
32. Taylan E., Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers // *Gynecol. Oncol*. 2019. Vol. 155 (3). P. 522–529. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.012
33. Torre L.A., Farhad I., Siegel R.L., Ward E.M., Ahmedin J. Global cancer in women: burden and trends // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2017. Vol. 26 (4). P. 444–457.
34. Wilczyński M., Danielska J., Wilczyński J. (2016). An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Menopause Rev.*, 15 (2), 63-68. doi: 10.5114/pm.2016.61186.