

Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел – рилизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование

ПАШОВ АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ^{1,2}, ЦХАЙ ВИТАЛИЙ БОРИСОВИЧ¹, СИВОВА ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВНА¹

В статье приведены результаты органосохраняющего лечения начальных форм рака эндометрия у молодых женщин репродуктивного возраста. Пролечено 24 пациентки. Самостоятельная гормональная терапия заключалась в сочетанном применении агонистов гонадолиберина – лейпрорелина ацетат депо или бусерелина депо по 3,75 мг внутримышечно или гозерелина 3,6 мг подкожно, и введении после третьей инъекции агониста ГнРГ внутриматочного средства, содержащего 52 мг левоноргестрела. 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–рилизинг система. Предложенный метод у всех пациенток оказался эффективным и может рассматриваться как альтернатива радикальному оперативному лечению (пангистерэктомии). Сочетанное применение агонистов гонадолиберина с введением внутриматочных гормональных рилизинг систем, содержащих левоноргестрел, является эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

Ключевые слова: сложная атипическая гиперплазия эндометрия, высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия, самостоятельная гормональная терапия, начальный рак эндометрия

Malign Tumours 2012;2:15-17. © 2012 RUSSCO

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность и рецидивирующее течение гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), сопряженность с маточными кровотечениями и возникновением рака эндометрия (РЭ) отражают актуальность проблемы профилактики и повышения эффективности лечения данного патологического состояния. [1,3,6,8]. Не менее актуальным аспектом данной проблемы и современной онкогинекологии является то, что повсеместно отмечается неуклонный рост частоты и «омолаживание» рака органов репродуктивной системы, в том числе

и РЭ [4,8]. За последние 15 лет в Красноярском крае прирост заболеваемости РЭ составил 105%. Зарегистрированы значительные темпы роста - в 2,8 раза [5]. В связи с этим, наиболее остро стоит проблема ведения онкогинекологических больных молодого возраста с нереализованной репродуктивной функцией, когда врачу трудно решится на «органуносящую» радикальную операцию [3,4,8].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ГПЭ, некоторые вопросы, касающиеся патогенетической терапии этих заболеваний, не решены окончательно. В частности одной из проблем являются их рецидивирование и резистентность к гормонотерапии [3,4,8,11]. Широкое внедрение в клиническую практику гормональных рилизинг – систем, их доказанные лечебные эффекты при дисфункциональных маточных кровотечениях, гиперплазии эндометрия, аденомиозе и протективное воздействие на эндометрий при проведении заместительной гормональной терапии явились основанием для проведения научных исследований по их применению при ГПЭ и даже при аденокарциноме эндометрия [12].

Место работы авторов: ¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, Красноярск, Россия

Контактная информация: Пашов Александр Иванович, кафедра акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; rashov@mail.ru, тел. 8-(391) 237-17-71.

Статья получена 01 мая 2012; утверждена в печать 06 августа 2012

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлась разработка алгоритма самостоятельной гормональной терапии (СГТ) в виде комбинированного применения агонистов ГнРГ и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы (ВЛРС) «Мирена», а также оценка эффективности органосохраняющего лечения начальных форм РЭ у женщин репродуктивного возраста. Обоснование цели СГТ - это подавление стероид продуцирующей функции яичников агонистами ГнРГ (Бусерелин депо®, Люкрин депо®, Золадекс®) и «прикрытие» избыточных эстрогенных влияний на эндометрий ВЛРС (Мирена®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами оценены результаты лечения 24 пациенток репродуктивного возраста, которым был поставлен диагноз: сложная атипическая гиперплазия (n=13, 54,2%) и рак эндометрия (n=11, 45,8%). Средний возраст больных составил 29,3±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 распределение 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 атипическая гиперплазия эндометрия или высококодифференцированная аденокарцинома эндометрия IA стадии с локализацией в дне и/или боковых стенках матки; а также информированное добровольное согласие пациентки о планируемом лечении [4,8].

Степень распространения опухоли оценивали по комплексу диагностических мероприятий (ультразвукового исследования (УЗИ) в режиме цветного доплеровского картирования, «Pipelle» или «IPAS» биопсия эндометрия, гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование полученного материала) [2,4,6,7,9,10,13].

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 лейпрорелина ацетата депо; бусерелина депо или 10,8 мг гозерелина), а также по завершении онкологического этапа лечения. Сроки наблюдения за пациентками составили от 2 до 6 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Самостоятельная гормональная терапия сложной атипической гиперплазии эндометрия заключалась в сочетанном применении агониста гонадолиберина № 6 – 3,75 мг лейпрорелина ацетат депо; бусерелина депо внутримышечно или гозерелина 3,6 мг подкожно один раз в четыре недели, на фоне негормональной add-back терапии (Кальцемин аванс®, Клималанин®, Грандаксин®, Промисан®). 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.

СГТ высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии заключалась в комплексном применении агониста гонадолиберина – гозерелина 3,6 мг №9 подкожно или лейпрорелина ацетат депо, бусерелина депо 3,75 мг № 9 внутримышечно один раз в четыре недели на фоне однотипной негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агонистов гонадолиберина также вводили ВЛРС (Мирена® «Bayer Schering Pharma») с лечебной целью на срок не менее 12 месяцев. Всем пациенткам с метаболическим синдромом в комплексное лечение включали еще и метформин (Сиофор®) в дозе 1500 мг/сутки.

При комплексном обследовании пациенток в 100% случаев данных о прогрессировании 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 приводим наблюдение. Больная Ч.Е., 27 лет. В 2007 году в Красноярской городской больнице №4 в результате комплексного обследования (трансвагинальной эхографии, гистероскопии, гистологического исследования соскоба эндометрия),

проводимого по поводу первичного бесплодия и нарушения менструального цикла, была выявлена высокодифференцированная 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 восьми месяцев пациентка получала лейпрорелина ацетата депо 3,75 мг (№8), 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 атрофичных 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 беременность. Беременность протекла нормально. 08.03.2010 г. в родильном доме №5 г. Красноярска, пациентка Ч.Е., в возрасте 30 лет через естественные родовые пути родила здорового мальчика массой 3500г ростом 53см, 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 послеродового 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.

ВЫВОДЫ

Беременность и последующие роды в данном случае явились заключительным результатом проведенной комбинированной гормональной терапии и максимальным проявлением медико-социальной реабилитации женщины, излеченной от начальной формы рака эндометрия. Сочетанное применение агонистов гонадолиберина с

введением внутриматочных гормональных рилизинг - систем содержащих левоноргестрел, является эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. - №1-2. – С. 76-80.
2. Аспирационная биопсия эндометрия – значение комплексного гистологического и цитологического исследования / Ю.Ю. Табакман, А.Ю. Костин, Г.Р. Бутенко, А.Г. Солопова // Сиб. онкол. журн. – 2007. – Прил. №1. – С. 85-88.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб: Фолиант, 2002. - С. 309-381.
4. Новикова Е.Г. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, С.М. Пронин. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. - 136 с.
5. Пашов А.И. Эпидемиология рака тела матки в Красноярском крае / А.И. Пашов, О.В. Дидук // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сборник научных трудов. – Красноярск: Изд-во ООО «Версо», 2009. – С. 93-98.
6. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина и др. // Практ. онкология. – 2009. – № 2. – С. 71-75.
7. Роль доплерометрии в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия / А.И. Пашов, В.Б. Цхай, Ю.А. Дыхно и др. // Сиб. мед. обозрение. – 2002. – №4. – С. 18-25.
8. Чулкова О.В. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия / О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова, С.М. Пронин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. - №1-2. – С.50-53.
9. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer / V. Sawicki, B. Spiewankiewicz, J. Stelmachov, K. Cendrowski // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005. - V.26, №3. – P. 279-284.
10. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium / T. Schmidt, M. Breidenbach, F.Nawroth et al. // Maturitas. – 2009. – V.62, №2. – P. 176-178.
11. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia / S.D. Reed, L.F. Voigt, K.M. Newton et al. // Obstet. Gynecol. – 2009. – V.113, №3. – P. 655-662.
12. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women / L. Minig, D. Franchi, S. Boveri // Annals of Oncology. – 2011.- V. 22. – P. 643-649.
13. Silverberg S.G. The endometrium / S.G. Silverberg // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2007. – V.131, № 3. – P.372-382.