

Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², Р.Е. Орехов¹, И.А. Муллина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Аннотация

Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об эффективности и безопасности использования прогестагенов с целью профилактики неатипической гиперплазии эндометрия (ГЭ) пациенток репродуктивного возраста. ГЭ – избыточная пролиферация, которая приводит к увеличению объема и изменению архитектоники эндометриальной ткани с увеличением соотношения эндометриальных желез к строме более 1:1. В обзоре рассмотрена возможность использования прогестагенов для профилактики гиперпластических процессов эндометрия, согласно научным данным, основанным на доказательной медицине, за последние 5 лет. Расширение спектра эффективных вариантов лечения позволяет его адаптировать к потребностям пациенток и предлагает персонализированный подход к ведению больных. Прогестагены представляют собой эффективный и безопасный метод профилактики неатипической ГЭ, несущий в себе широкий спектр терапевтических преимуществ, связанных с благоприятным прогнозом фертильности, особенно у молодых женщин.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, прогестагены, ДлЯЖенс про

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Орехов Р.Е., Муллина И.А. Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2021; 23 (5): 454–458. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201217

IN AID OF THE CLINICIAN

Prevention of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age

Mekan R. Orazov^{✉1}, Ljudmila M. Mihaleva², Roman E. Orekhov¹, Irina A. Mullina¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Objective of this review is a systematic analysis of the data available in the current literature on the efficacy and safety of progestogens for the prevention of atypical endometrial hyperplasia (EH) in patients of reproductive age. EH is an excessive proliferation that results in increased volume and changes in endometrial tissue architectonics with an increase in the endometrial glands to stroma ratio of more than 1:1. This review will consider the use of progestogens for the prevention of (EH) based on evidence-based scientific evidence over the past 5 years. The expansion of the range of effective treatment options allows the adaptation of treatment to the needs of patients and offers a personalized approach to their management. Progestogens are an effective and safe method for the prevention of atypical hyperplasia, with a wide range of therapeutic benefits associated with reliable favorable fertility prognosis, especially in young women.

Keywords: endometrial hyperplasia, progestogens, DlyJens pro

For citation: Orazov MR, Mihaleva LM, Orekhov RE, Mullina IA. Prevention of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. Gynecology. 2021; 23 (5): 454–458. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201217

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – избыточная пролиферация, которая приводит к увеличению объема и изменению архитектоники эндометриальной ткани с увеличением соотношения эндометриальных желез к строме более 1:1 [1, 2].

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1994 г. на основе архитектурной морфологии и ядерной атипии ГЭ подразделяли на 4 типа, включающие простую гиперплазию и комплексную гиперплазию, с атипией или без нее [2, 3]. Недавно классификацию ГЭ ВОЗ

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

Муллина Ирина Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Ljudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Roman E. Orekhov – Assistant, People's Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

Irina A. Mullina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

изменили, чтобы подчеркнуть важность цитологической атипии над объемом и морфологией железистого компартамента, а также для отражения связанного с этим риска развития рака тела матки и нового понимания молекулярно-генетических изменений [4, 5]. Атипичная ГЭ (АГЭ) включает в себя предыдущие категории комплексной и простой ГЭ с атипией, а также эндометриальную интраэпителиальную неоплазию. АГЭ ассоциирована с высокой частотой сосуществования с раком матки, прогрессированием до него и характерными генетическими изменениями [5]. Неатипичная ГЭ включает в себя категории простой и комплексной неатипичной гиперплазии. ГЭ без атипии встречается чаще и, хотя в 80% случаев подвергается спонтанной регрессии, 3–10% прогрессирует до атипических форм, а 1–5% – до рака эндометрия (РЭ) [6–9].

Морфологическая картина ГЭ без атипии характеризуется увеличением желез по размеру и форме, с несимметричными и кистозными очертаниями с митотическими фигурами в железистом эпителии, при этом количество стромального компонента остается изменчивым [10, 11]. Напротив, морфологическую картину АГЭ/интраэпителиальной неоплазии (ИЭН) верифицируют, когда сложные железы (приводит к уменьшению стромы) имеют ядерную атипию (размером >1 мм), заметно отличающуюся от неизменных желез. Важно помнить, что для АГЭ не характерны стромальная десмоплазия и обширное железистое слияние [12].

ГЭ встречается у 6,19–114,36 на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста, однако считается, что эти оценки не учитывают значительное количество бессимптомных недиагностированных больных [10]. ГЭ чаще встречается у женщин с бесплодием, в период перименопаузы и часто сосуществует с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), распространенность которого составляет 23–36% случаев [13–16].

Терапия ГЭ у больных направлена на остановку кровотечения, восстановление ритма менструаций в репродуктивном периоде или достижение атрофии и субатрофии эндометрия в перименопаузальном возрасте, а также на профилактику рецидива гиперпластического процесса и канцерогенной трансформации [17]. Менеджмент пациенток, страдающих ГЭ, определяет бинарная классификация ВОЗ (2014 г.). ГЭ без атипии и атипическая ее форма – по сути, различные заболевания, и тактика ведения в этих случаях должна строиться по-разному [17]. Большинство клинических протоколов рекомендует в качестве первой линии лечения ГЭ без атипии прогестины до подтверждения признаков морфологического регресса при гистопатологическом исследовании [16, 18, 19]. К недостаткам терапии как пероральными, так и локальными прогестинами относятся частые нежелательные эффекты, в частности ациклические кровяные выделения из половых путей, которые нередко выражены при приеме высоких доз данных препаратов. Кроме того, пролонгированный прием прогестинов в качестве монотерапии на фоне выраженной атрофии эндометрия может требовать значительного времени для его восстановления после завершения лечения, что зачастую неприемлемо для женщин, планирующих беременность.

Профилактика ГЭ должна строиться на принципах здорового образа жизни и модификации факторов риска. Согласно отечественным клиническим рекомендациям 2021 г. (ГЭ ID: 646, 2021) следует стартовать с нормализации массы тела/лечения ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, СПКЯ [20]. В действующих рекомендациях указывается, что комплекс профилактических мер должен включать прежде всего регулярные физические нагрузки (минимум

150 мин в неделю) и рациональное сбалансированное питание со снижением суточного каллоража на 30% [20].

Консервативное лечение ГЭ без атипии объясняется ее относительно доброкачественным течением. На это указывают результаты когортного исследования с периодом наблюдения 20 лет, где риск развития РЭ у женщин, перенесших гиперплазию без атипии, составил менее 5% [21]. Справедливости ради следует констатировать и тот факт, что у некоторых пациенток при выжидательной тактике ведения даже отмечен спонтанный регресс. Показатель спонтанной регрессии у больных с модифицируемыми факторами риска составил 74,2–81% [12]. По двум последним метаанализам, включающим 8 рандомизированных клинических исследований, частота регресса ГЭ без атипии на фоне прогестагенов составляет 81–94% [22].

Однако наиболее оправданной с точки зрения патогенеза болезни и соблюдения принципов онкологической осторожности сегодня по праву является терапия прогестагенами [22].

ГЭ – эстрогензависимое состояние, именно поэтому с целью индукции регресса прогестагены абсолютно оправданы. Эта группа препаратов реализует свой антипролиферативный терапевтический потенциал путем снижения числа железистых клеток, индуцируя апоптоз. Она служит безопасной альтернативой хирургическому лечению ГЭ, что подтверждено множеством разноплановых исследований [12, 22, 23], подтверждающих эффективность оральных и локальных прогестагенов в лечении ГЭ без атипии как в репродуктивном периоде жизни, так и перименопаузе.

Во многих исследованиях с целью лечения ГЭ без атипии использовалась целая палитра синтетических прогестагенов, таких как медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола ацетат (МА) или норэтистерона ацетат, применяемых в различных дозах и режимах [12, 21]. Исследования показали, что нет статистически значимых различий в регрессии ГЭ при назначении различных пероральных прогестагенов [12]. Принимая во внимание отсутствие в настоящее время в России действующих клинических рекомендаций, регламентирующих ведение женщин с ГЭ, основным легитимным документом следует рассматривать Национальное руководство по гинекологии, переутвержденное в 2020 г. [24].

В качестве метода терапии в литературе рассматривается использование МПА в инъекционной форме (150 мг каждые 90 дней). Через 6 мес после такой терапии МПА показатель регрессии заболевания достигает 92% [25].

В недавних рандомизированных клинических исследованиях сопоставимую с МА эффективность и благоприятный профиль безопасности для пациенток с ГЭ без атипии показало использование ингибитора ароматазы. Эта группа препаратов применима для лечения ГЭ у женщин в перименопаузе [26].

Также исследования демонстрируют, что у пациенток с ГЭ в эндометрии повышен уровень матричной РНК ароматазы P450, что является одним из звеньев патогенеза развития гиперпластических процессов, в особенности у больных с СПКЯ [27]. Однако показаний для использования ингибиторов ароматаз при ГЭ в России не существует. Хроническая ановуляция, наблюдаемая при СПКЯ, приводит к длительному избыточному пролиферативному влиянию эстрогена на эндометрий в условиях дефицита прогестерона, что зачастую способствует развитию ГЭ, которая в условиях абсолютной или относительной гиперэстрогемии с большей вероятностью может подвергнуться онкотрансформации [28, 29]. Исследования подтверждают, что у молодых женщин с ГЭ, ассоциированной с СПКЯ, вероятность

развития карциномы эндометрия значительно выше, чем у пациенток без этого синдрома [30].

Согласно последним данным, минимальная продолжительность лечения ГЭ без атипии прогестагенами, которая способствует регрессу, составляет 6 мес. Контроль эффективности лечения необходимо проводить с помощью биопсии эндометрия каждые 3–6 мес [22, 23]. Решение о продолжении терапии пациенток, которые не ответили на 6-месячный курс прогестинами, должно быть принято на индивидуальной основе [22]. Вопрос о смене тактики ведения больных необходимо рассмотреть при отсутствии эффекта от лечения в течение 12 мес [31, 32].

При верификации АГЭ или ИЭН вероятность развития инвазивного РЭ достигает 60%. В связи с этим пангистерэктомия наиболее предпочтительна в данной категории пациенток [33]. Однако в случае желания женщины сохранить свою репродуктивную функцию следует рассматривать консервативное лечение с использованием пролонгированного режима агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Так или иначе, терапия должна быть направлена на полное излечение заболевания, стабилизацию процесса и профилактику неоттрансформации [34]. Продолжительность оценки ответа на проводимую терапию должна составлять 6 мес с последующим достижением плато в течение 12 мес. Согласно данным литературы, показатель регрессии составляет 55–92%, а рецидивов – 3–55% [35, 36]. Самый высокий риск рецидива заболевания наблюдается в первые 2 года после прекращения терапии. Для предупреждения развития рецидива и с целью исключения рисков малигнизации при АГЭ необходимо проводить биопсию эндометрия каждые 3 мес на фоне терапии и каждые 6 мес в течение 2 лет после окончания лечения до достижения морфологического регресса, а затем 1 раз в год до тех пор, пока не исключат факторы риска, или до момента проведения гистерэктомии с двусторонней сальпингоовариоэктомией [37].

В исследовательской работе (J. Park и соавт., 2013) показано, что в случае рецидива АГЭ или ИЭН на фоне отмены курса терапии прогестинами и при отсутствии показаний для радикального хирургического лечения можно назначить повторный курс прогестагенов (II этап) после трехмесячного курса с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Эффективность II этапа терапии достигает 85%. В случае второго рецидива заболевания на фоне отмены курса медикаментозной терапии прогестагенами после морфологического контроля и исключения канцерогенной трансформации можно рекомендовать еще один, 3-й курс терапии (III этап) [38]. Такой подход терапии требует дальнейшего изучения, поскольку пока вызывает множество дискуссий.

Одним из вариантов профилактики рецидивов ГЭ без атипии является использование прогестагена (ДляЖенс® про). Однако нужно отметить, что в инструкции ДляЖенс® про нет легитимных оснований для его использования у женщин, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия. Тем не менее в инструкции по применению препарата есть такое показание, как аномальное маточное кровотечение, что является одним из симптомов при ГЭ [39].

Значительное изменение эндометрия происходит за счет подавления пролиферации (Ki-67), значительное снижение экспрессии EIG121, IGF-1, sFRP-1 и sFRP4, участвующих в сигнальных путях пролиферации эндометрия, и снижение уровня ингибитора апоптоза – сурвивина (BIRC5). Авторы предложили молекулярный механизм гормонального подавления пролиферации эндометрия и показали соответствие между эндометриальным эффектом прогестерона [40, 41].

Метаанализ 24 наблюдательных исследований, включавших 1001 женщину, показал, что лечение пероральными прогестинами приводит к регрессу неатипической гиперплазии на 66–89% [42].

Предполагается, что морфометрические изменения эндометрия, измененный внутриматочный воспалительный каскад и нарушение молекулярных путей, наблюдаемые при ГЭ, способны влиять на восприимчивость эндометрия, что может привести к дефектам имплантации и снижению шансов на беременность [43, 44]. У женщин, страдающих СПКЯ и неатипичной гиперплазией, клиническая беременность после экстракорпорального оплодотворения составляет 28–46% с улучшением показателей беременности и снижением вероятности выкидыша после достижения полной морфологической регрессии до нормального эндометрия [45]. В нескольких систематических обзорах сообщается о 18–40% частоты наступления беременности и 14–35% частоты живорождения после полной ремиссии атипичной комплексной ГЭ или РЭ [18].

Клинический портрет

Пациентка С. 35 лет обратилась по поводу ациклических кровяных выделений на фоне задержки менструаций в течение 3 мес.

Из анамнеза больной известно: менархе с 15 лет, отмечает нарушения с периода становления цикла. Менструальный цикл: нерегулярный, безболезненный, с интервалом более 35 дней, по 3–4 дня. Половая жизнь с 19 лет, нерегулярная. Беременностей не было.

Также из анамнеза известно, что пациентке с 20 лет поставлен диагноз СПКЯ, гиперпролактинемия. Соматически неотягощена.

По результатам трансвагинальной сонографии верифицированы сонографические признаки поликистозных яичников (объем яичников – 14,7 и 12,9 см³), а также признаки ГЭ (М-эхо 24 мм). На гистероскопии картина диффузной ГЭ. Итоги морфологического исследования: гистологические признаки неатипической ГЭ.

Пациентке рекомендован курс консервативной терапии прогестагеном ДляЖенс® про с последующим морфологическим контролем.

Через 3 мес после комплексной терапии с целью повторной оценки состояния полости матки проведена контрольная офисная гистероскопия с биопсией: полость треугольной формы, анатомических деформаций и рецидива ГЭ не выявлено, высота эндометрия соответствует фазе менструального цикла, устья маточных труб билатерально визуализируются, сосудистый рисунок без особенностей. Гистологическая картина функционального эндометрия, соответствующая менструальному циклу. Больной рекомендовано продолжить терапию прогестагенами с последующим контролем.

Заключение

ГЭ представляет собой дискретное мультифакториальное, полигенное заболевание с синдромальным характером, высоким риском как рецидивирования, так и малигнизации. Своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭ являются важным фактором профилактики неоттрансформации ткани эндометрия. Несмотря на убедительные данные крупных эпидемиологических исследований о защитном действии прогестагенов на эндометрий, они редко назначаются для профилактики РЭ и рецидивирующего течения ГЭ. Помимо потенциальной профилактической и терапевтической ценности при ГЭ прогестагены обеспечивают эффективное

лечение, и их роль в менеджменте молодых пациенток, страдающих ГЭ без атипии, заслуживает дальнейшего тщательного изучения. Кроме того, расширение спектра эффективных вариантов менеджмента позволяет адаптировать лечение к потребностям больных и предлагает персонализированный подход к их ведению. Профилактика неатипической гиперплазии прогестагенами несет в себе широкий спектр преимуществ, связанных в том числе с благоприятным прогнозом фертильности. Однако в настоящее время исследований высокой степени доказательности существует недостаточно, требуются крупные когортные проспективные рандомизированные исследования с длительным наблюдением за гинекологическими и репродуктивными результатами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:348-53.
- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. Uterine corpus. In: *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours* (2nd edn). New York: Springer-Verlag, 1994; p. 13.
- Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, et al. Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. In: *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2003; p. 221-32.
- Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New who classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75:135-6.
- Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol*. 2012;125:124-8.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56:403-12.
- Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23:223-30.
- Lacey JV, Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63:39-44.
- Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:484-91.
- Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;3:46-58 [Orazov MR. Diskussionnye voprosy vedeniya patsientok s giperplaziei endometrii. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2016;3:46-58 (in Russian)].
- Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27:e8.
- Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:678.e1-6.
- Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24:19-27.
- Park JC, Lim SY, Jang TK, et al. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2011;38:42-6.
- Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, et al. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:525-9.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) and the British Society for Gynaecological Endoscopy. (BSGE) Management of endometrial hyperplasia. Green-top guideline №67. RCOG/BSGE joint guideline. London: RCOG, 2016.
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3)21-8 [Orazov MR, Khamoshina MB, Mullina IA, Artemenko IuS. Giperplaziia endometrii – ot patogeneza k effektivnoi terapii. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2021;9(3)21-8 (in Russian)].
- Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion №631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1272-8.
- Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:170-99.
- Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ, 2021 [Giperplaziia endometrii. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)].
- Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010;28:788-92.
- Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789-800.
- Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016.
- Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Ginekologiya. *Natsionalnoe rukovodstvo*. Ed. GM Savevoi, GT Sukhikh, VN Serova, et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbashi EF, et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci*. 2016;23:448-54.
- Moradan S, Nikkiah N, Mirmohammadkhanai M. Comparing the administration of letrozole and megestrol acetate in the treatment of women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a randomized clinical trial. *Adv Ther*. 2017;34:1211-20.
- Zhao PL, Zhang QF, Yan LY, et al. Functional investigation on aromatase in endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(20):8975-9. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.20.8975
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:398-405. DOI:10.1016/S1472-6483(10)60175-7
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810-2.
- Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010;21:2303-8.
- Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2013;23:88-93.
- Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH, et al. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecol Oncol Rep*. 2015;13:71-5.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Radiother Oncol*. 2021;154:327-53. DOI:10.1016/j.radonc.2020.11.018
- Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1160-75.
- Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:266.e1-12.

36. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol.* 2014;133:229-33.
37. Ørbo A, Arnes M, Vereide AB, et al. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG.* 2016;123:1512-9.
38. Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol.* 2013;129:7-11.
39. Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 15.10.2021 [Bezopasnost lekarstvennykh preparatov. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 15.10.2021 (in Russian)].
40. Lu KH, Loose DS, Yates MS, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6:774-81.
41. Staland B. Continuous treatment with natural oestrogens and progestogens. A method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas.* 1981;3:145-56.
42. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):547.e1-10.
43. Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1683-90.
44. Ip PP, Irving JA, McCluggage WG, et al. Papillary proliferation of the endometrium: a clinicopathologic study of 59 cases of simple and complex papillae without cytologic atypia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:167-77.
45. Bian J, Shao H, Liu H, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF-ET outcomes in PCOS with simple endometrial hyperplasia. *Reprod Sci.* 2015;22:758-66.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU