

# ЕНДОМЕТРІОЗ, ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА ОНКОЛОГІЧНІ РИЗИКИ

## ВСТУП

Багато досліджень присвячено зв'язкам між ендометріозом і хронічним тазовим болем, безпліддям, меншою мірою обговорюється зв'язок із раком яєчників (РЯ) або пухлинами інших локалізацій. Незважаючи на позитивні результати застосування в лікуванні ендометріозу гормональної терапії, вона не вирішує на 100% всіх клінічних завдань.

Останніми роками зв'язок ендометріозу з онкологічними ризиками почав досить широко вивчатися. Це пов'язано з тим, що ендометріоз і РЯ мають кілька загальних рис, до яких належить раннє менархе, короткий менструальний цикл і пізня менопауза, змінена запальна відповідь, генетична схильність [1–3]. Також необхідно пам'ятати, що за наявності ендометріозу не виключені метастази в яєчники при екстраоваріальних злоякісних новоутвореннях (рак шлунка, товстої кишки, молочних залоз, ендометрія) [4].

При ендометріозі приблизно на 30–50% може підвищуватися ризик розвитку епітеліального РЯ (прозорі клітини, ендометріодна пухлина, низькодиференційовані сквамозні клітини) [5–8]. Помічено, що чим довше пацієнтка хворіє на ендометріоз, тим вищі ризики малігнізації (стандартизований показник захворюваності (SIR): 4,2, 95% довірчий інтервал 2,0–7,7) [2, 5]. Гістологічні типи РЯ залежать від локалізації ендометріодних гетеротопій: ендометріоми частіше пов'язані з ендометріодними і світлоклітинними карциномами, екстраоваріальні форми ендометріозу – з аденокарциномами й аденосаркомама [2, 9, 10].

РЯ в жінок із ендометріозом найчастіше діагностується на більш ранніх етапах, що пов'язано з частішим моніторингом жінок цієї когорти в порівнянні із загальною популяцією [11]. Однак у хворих на ендометріоз жінок існує додаткова проблема – необхідно розуміти, чи не впливає терапія захворювання на збільшення ризику розвитку раку. Існують поодинокі дослідження з обмеженою кількістю жінок, які вивчали дане питання. Зокрема в одному з них були зареєстровані випадки РЯ на фоні гормональної терапії дієногестом – цей відсоток не мав статистичного значення, проте він є приводом для проведення подальших досліджень [12].

Питання гормональної терапії й онкологічних ризиків досить важливе, оскільки таке лікування зазвичай довготривале і необхідно вчасно

зорієнтуватися в змінній клінічній ситуації. Через відсутність специфічних, клінічних та діагностичних маркерів пухлинних утворень яєчників, латентний і часто безсимптомний перебіг РЯ, його своєчасне виявлення пов'язане з певними труднощами.

## ГРУПИ РИЗИКУ І ДІАГНОСТИКА

У даній ситуації особливого значення набуває формування груп ризику з вивченням анамнестичних даних: сімейний анамнез, вік, онкологічний анамнез будь-якої локалізації [4, 13]. Якщо РЯ наявний в однієї родички першої лінії спорідненості, це збільшує ризик його розвитку до 5% (в порівнянні із загальнопопуляційним, який складає 1,4%); у двох родичок – до 7% [13]. Наявність обтяженого сімейного анамнезу як по жіночій, так і по чоловічій лінії (особливо епітеліального раку) передбачає глибше медико-генетичне тестування на носійство певних мутацій: BRCA1, BRCA2, P53, STK11 (синдром Пейтца-Егерса), гени репарації ДНК (синдром Лінча – спадковий неполіпозний колоректальний рак), RAD51C [13].

У світі не існує загальноприйнятих підходів до неінвазивної ранньої діагностики РЯ, особливо при пограничних пухлинах і на ранніх стадіях малігнізації. Отже, відсутність точних скринінгових програм щодо виявлення РЯ ще раз підкреслює важливість виділення груп ризику [14]:

- **Група високого ризику:** носійство мутацій, обтяжений сімейний онкологічний анамнез щодо РЯ, товстої кишки і молочних залоз (дві та більше родички першої лінії спорідненості, які страждають на РЯ; одна родичка першої лінії спорідненості, яка страждає на РЯ, і друга родичка першої лінії спорідненості, хвора на рак молочних залоз (РМЗ) у віці до 50 років, які також знаходяться в прямому родинному зв'язку між собою; одна родичка, хвора на РЯ в будь-якому віці, і дві родички в прямому родинному зв'язку між собою, які захворіли на РМЗ до 60 років). Береться до уваги РМЗ у чоловіків, троє і більше кровних родичів, які страждають на колоректальний рак, або два – на колоректальний і один – на рак шлунка (яєчників, ендометрія, сечовидільної системи, тонкої кишки в двох поколіннях). Обтяжений сімейний анамнез також враховує рак в одного з прямих родичів, діагностований до 50 років, первинний множинний РМЗ і РЯ в однієї з прямих родичок [2, 3].



**А.М. ГРИГОРЕНКО**

д. мед. н., професор, завідувач курсом онкогінекології й оперативної гінекології кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, онкогінеколог, Медичний центр «Інномед – центр ендохірургії», м. Вінниця  
ORCID: 0000-0002-8843-9995

## Контакти:

Григоренко Андрій Миколайович  
МЦ «Інномед – центр ендохірургії»  
21029, Вінниця,  
Хмельницьке шосе 96Г  
email: info@innomed.com.ua

№3 DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.61-65>

• **Група помірного ризику:** зляксісне новоутворення екстраоваріальної локалізації в анамнезі [3, 13], об'ємне утворення яєчників кістозної структури в постменопаузі [3, 13], поєднання двох і більше додаткових факторів ризику.

• **Група низького ризику:** загальна популяція та жінки без основних і додаткових факторів ризику.

Виділення цих трьох груп ризику дозволяє проводити ретельніший діагностичний пошук, спрямований на виявлення РЯ. Досліджувати усю популяцію неефективно і невиправдано з психологічної й економічної точки зору. Комбінація УЗД органів малого таза і визначення онкомаркера СА125 сироватки крові – це неефективний скринінг ранніх стадій РЯ (категорія рекомендацій В) [13] без зниження смертності від РЯ [15]. У близько 50% аденокарцином яєчників на ранніх стадіях показник СА125 негативний (СА125 менше 35 МО/мл) [16, 17].

У групі низького ризику скринінг у загальній популяції не рекомендований [15].

У групі помірного ризику в постменопаузі рекомендується щорічне визначення СА125 в сироватці крові в поєднанні з трансвагінальною ехографією органів малого таза на додаток до загального і спеціального гінекологічного огляду [3, 13, 18, 19], оскільки об'ємні утворення придатків матки вимагають виключення первинного і метастатичного РЯ [14]. Постменопаузальний період виключає можливість функціональних кіст і ектопічної вагітності, тому при стійких кістах яєчників, які не регресують, показаний УЗД-контроль через 3 місяці, а потім на вибірковій основі кожні 6 місяців [39]. Американський коледж акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) рекомендує проводити щорічне трансвагінальне УЗД протягом 3 років і визначення рівня СА125 протягом 5 років з моменту встановлення діагнозу.

Відомо, що прості однокамерні кісти яєчників поширені в постменопаузі, мають низький зляксісний потенціал, стабільні або самостійно регресують без хірургічного втручання. Збільшення розміру кісти або підвищення рівня СА125 має спонукати лікаря розглянути можливість хірургічного лікування [9].

У групі високого ризику проводять трансвагінальне УЗД органів малого таза з визначенням СА125 кожні 6 місяців, починаючи з 30 років або за 5–10 років до найменшого віку дебюту РЯ у родички. Для визначення групи високого ризику неспадкового РЯ можуть використовуватися прогностичні моделі IOTA, RMI і ROMA (категорія рекомендацій В) [13, 14, 18].

Таким чином, **основним методом діагностики пухлин** залишається експертне УЗД органів малого таза (особливо в жінок з індексом маси тіла понад 30 кг/м<sup>2</sup>, при великих розмірах пухлини (одночасно з трансабдомінальним УЗД)) (категорія рекомендацій А; рівень доказовості II) [3].

Для оцінки утворень яєчників Міжнародна група з аналізу пухлин яєчників (International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group) на підставі рандомізованих досліджень розробила ультразвукові критерії («В-ознаки» для доброякісних пухлин і «М-ознаки» для пухлин із малігнізацією). Необхідно відзначити, що чутливість і специфічність «В-ознак» досяга-

ють 95%, «М-ознак» – 91% (рівень доказовості I) [20–22]. Для спрощення діагностики на офіційному сайті IOTA (<https://www.iotagroup.org/index.php>) є калькулятори розрахунку ризиків і діагностики пухлиноподібних утворень яєчників (дані УЗД, вік пацієнтки, показник СА125). Попередній клінічний діагноз «пухлина яєчників» виставляється при відсутності регресу в розмірах кістозного утворення яєчників через 4–6 тижнів. Остаточний діагноз можна поставити тільки після проведення морфологічного дослідження макрорепаратів.

На додаток до УЗД за критеріями IOTA можуть бути використані онкомаркери. Однак їх можливості обмежені, оскільки показники підвищуються тільки при значному обсязі або розповсюдженні процесу.

#### Основні онкомаркери:

- СА125 (моновизначення має низьку діагностичну цінність);
- розрахунок індексу ризику малігнізації RMI (враховується вік, дані УЗД, СА125), має вищу діагностичну цінність, особливо в пост- і пременопаузі;
- HE4 – має вищу діагностичну цінність у порівнянні з моновизначенням СА125.

Ознаками онкологічного процесу можна вважати:

- змінений індекс ROMA (ризик РЯ) в поєднанні з ультразвуковими ознаками зляксісності за рекомендаціями IOTA [23];
- величина індексу ризику малігнізації (RMI) 250 і більше [3, 24, 25];
- величина індексу ROMA 7,39% і більше в пременопаузі, 25,29% у постменопаузі [4, 13, 18].

Деякі маркери володіють специфічністю до певного морфологічного типу пухлини: при герміногенних підвищується рівень хоріонічного гонадотропіну людини,  $\alpha$ -фетопротеїну, лактатдегідрогенази. І все ж користь рутинного дослідження цих онкомаркерів наразі не доведена (категорія рекомендацій В) [3].

#### ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Зв'язки між РЯ і ендометріозом та відповідні труднощі ранньої діагностики і подальшого прогнозу захворювання обумовлюють необхідність розробки безпечних довгострокових програм спостереження і лікування таких пацієнток. Ендометріоз є гормонально залежним станом, тривало прогресуючим і рецидивуючим процесом, який потребує довгострокової гормональної терапії.

Якщо говорити про контрацепцію і деякі доведені онкопротективні ефекти, при ендометріозі виправдано призначення комбінованих оральних контрацептивів (КОК) з дієногестом (препарат Силует). У двох великих когортних випробуваннях, виконаних у Великій Британії (Royal College of General Practitioners COC study та Oxford Family Planning Association contraceptive study), при використанні КОК виявлено зниження сукупного ризику всіх основних гінекологічних раків, в тому числі РЯ [19, 26].

КОК із дієногестом (Силует) у безперервному режимі забезпечує стабільну блокаду овуляції. При цьому важливо не пригнічення овуляції як такої, а придушення «прозапального» каскаду, що її супроводжує. КОК із дієногестом слід розглядати окремо від усіх інших КОК, оскільки вони містять гібридний прогестин дієногест з

особливою доведеною властивістю – впливом на ендометрію гетеротопії (нормалізація внутрішньоклітинних сигнальних систем та імунних уражень) [27]. На даний момент не доведений негативний вплив естрогенів в складі саме КОК з дієногестом на перебіг ендометріозу, а отримані дані щодо КОК з іншими прогестинами є суперечливими. З одного боку, було відзначено незначне зростання ризику розвитку інфільтративних форм ендометріозу на фоні застосування КОК молодими жінками, які не народжували, а з іншого боку – безпечний їх прийом жінками, які народжували [23]. Ці протиріччя можуть бути пов'язані з резистентністю до прогестерону, яка також залежить від виду прогестина і локальної гіперестрогенії [28–30].

З огляду на теоретичні ризики і пізню діагностику глибоких інфільтративних форм ендометріозу в сучасних умовах можна рекомендувати наступні позиції для ефективного і безпечного застосування КОК з дієногестом (Силует) у пацієнток із ендометріозом і дисменореєю:

- застосування монофазних КОК з дієногестом в пролонгованому або циклічному режимі зі скороченим безгормональним інтервалом (у жінок, які народжували, з метою контрацепції);
- ретельний моніторинг стану ендометрію вогнищ на фоні терапії КОК (симптоматика і об'єктивні показники);
- особлива настороженість (відміна КОК) щодо розвитку глибокого інфільтративного ендометріозу в жінок, які народжували, з тяжкою альгодисменореєю, що почалася в підлітковому віці та погано піддається терапії протягом 3–6 місяців [31].

Дієногест при ендометріозі може бути призначений без естрогенового компонента, як варіант терапії прогестинами, коли препарати з естрогенами протипоказані або погано переносяться [32, 33].

В Україні з'явився новий дієногест – Савіс від компанії Gedeon Richter, що дозволяє зробити лікування доступним. Була підтверджена порівнянна біоеквівалентність (за швидкістю, ступенем всмоктування, переносимістю та іншими параметрами) даного засобу з еталонним препаратом (дієногест 2 мг). За даними порівняльного дослідження, обидва препарати добре переносялися без серйозних побічних ефектів [34].

Дієногест – єдиний прогестин, спеціально розроблений для лікування ендометріозу. Це тривалий процес, спрямований як на лікування, так і на профілактику рецидивів захворювання, тому для пацієнток і лікарів важливі комплаєнс і економічність проведеної терапії.

Дієногест має терапевтичний ефект без підвищення тромботичних ризиків, гальмує проліферацію естроген-індукованого ураження і зменшує біль, пов'язаний із ендометріозом [35]. Серед пероральних прогестинів дієногест постійно вивчається в клінічних дослідженнях при лікуванні ендометріозу [36–38].

Дієногест (Савіс) – гібридний прогестаген 4-го покоління, що об'єднує фармакологічні властивості прогестинів групи прогестерону і похідних 19-нортестостерону [6]. Він чинить ановуляторний і антипроліферативний вплив за рахунок пригнічення секреції цитокінів в стромі ен-

дометріальних клітин, пригнічує ріст ендометріюїдних тканин, викликаючи децидуалізацію й атрофію ендометріюїдних імплантатів [39], пригнічує імплантацію ектопічного ендометрія [40] і блокує ангиогенез [41]. Препарат значно знижує рівень естрогену в ендометріюїдній тканині, пригнічуючи ароматазу і 17 $\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогеназу типу 1 в стромальних клітинах ендометрія яєчників [42].

Важлива відмінна риса дієногесту (Савіс) – це здатність поліпшення чутливості препарату до дії прогестерону в ендометріюїдній тканині шляхом збільшення співвідношення ізоформ В/А рецептора прогестерону [43]. Препарат не має побічних ефектів, пов'язаних із гіпоестрогенією, в тому числі не впливає на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) [13]. Рівень естрадіолу в крові при лікуванні дієногестом в дозі 2 мг/добу знижувався до  $36 \pm 13$  пг/мл (прийом упродовж 36 місяців) і до  $28 \pm 12$  пг/мл через 60 місяців [44]. Це дуже важливо, тому що рівні естрадіолу зберігаються в межах «терапевтичного вікна» відповідно до теорії порога Барбієрі (30–50 пг/мл) [45]. За такої клінічної ситуації пригнічення рівня естрогенів достатньо для пригнічення зростання ендометріюїдних гетеротопій без гіпоестрогенних побічних ефектів [44]. Це має особливе значення в період перименопаузи, коли МЩКТ починає знижуватись.

На даний момент не знайдено засобу, який може вилікувати або на 100% профілакувати онкологічні ризики. Однак встановлено, що дієногест, пригнічуючи проліферацію й ангиогенез в ектопічних осередках, покращує якість життя і прогнози при ендометріозі. Після відміни дієногесту (Савіс) ефект зберігається протягом тривалого часу: застосування дієногесту в дозі 2 мг 1 раз на добу упродовж 60 місяців зберігає дію препарату протягом кількох місяців після його відміни [44].

Продовжуваність терапії, яка вже досить добре вивчена у різних дослідженнях, може бути різною: 24 тижні [46], до 53 тижнів [47], до 65 тижнів [46]. При тривалій терапії більше 3 років необхідно враховувати незначне зниження МЩКТ, особливо в групах ризику, і прийняти правильне рішення для профілактики даного ефекту. Після 3 років лікування дієногестом може знизитися МЩКТ в поперековому відділі хребта і шийці стегна – відповідно на 4,4% і 3,6% у порівнянні з вихідними рівнями. В цьому ж дослідженні втрата кісткової маси протягом першого року лікування була незначною і не в усіх учасниць: в поперековому відділі хребта вона склала 2,4% і поступово зменшувалася протягом усього періоду лікування (до 3 років) [48].

Відновлення симптомів після відміни препарату пов'язано з особливостями клінічного перебігу ендометріозу. Будучи хронічним захворюванням, ендометріоз потребує постійної медикаментозної терапії протягом тривалого періоду, часом аж до настання менопаузи [49, 50]. Терапевтична стратегія, заснована на довгостроковому прийомі дієногесту (Савіс), дозволяє мінімізувати кількість діагностичних досліджень, знизити матеріальні витрати, уникнути невинуватих ранніх хірургічних втручань (операції тільки за показаннями) та онкологічних ризиків.

На сьогодні йдеться про комбіновану індивідуальну терапію, де кожен метод має свої цілі і наслідки [51]. Признача-

ти дієногест (Савіс), який має високий профіль безпеки та переносимості, можна на початкових етапах терапії, до або після оперативного втручання [52].

## ВИСНОВКИ

Ендометріоз розглядається як доброякісне хронічне захворювання з наявними ризиками розвитку онкологічного процесу. Ендометріоми або ендометріодні кісти яєчників, які виявляються у 17–44% пацієнток із ендометріозом, можуть бути частими попередниками РЯ (частіше зустрічаються ендометріодні і світлоклітинні пухлини).

На сьогодні виявлено кілька загальних шляхів, що пов'язують ендометріоз і РЯ: переважання певних цитокінів, окислювальний стрес і локальна гіперестрогенія, генетичні мутації, включаючи PTEN, PIK3CA, ARID1A, Wnt/ $\beta$ -catenin, мікросателітну нестабільність, Src і KRAS [53].

Наразі тривають дослідження з цього питання, які дають уявлення про різні методи профілактики, скринінгу і лікування. Водночас застосування препаратів з метою онкопрофілактики при ендометріозі вимагає подальших масштабних досліджень.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kovacs, P.  
"Endometriosis: 5 Things to Know." Available from: [https://www.medscape.com/viewarticle/898403], last accessed June 19, 2021.
- Lee, A.W., Templeman, C., Stram, D.A.; Ovarian Cancer Association Consortium.  
"Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer." *Fertil Steril* 105 (2016): 35–43.
- The Royal College of Obstetrician and Gynaecologists.  
The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. RGOG Green Top Guideline No. 34 (2016).
- Шамаракова, М.В.  
Серомуцинозные опухоли яичников и эндометриоз у женщин репродуктивного возраста / М.В. Шамаракова, Л.В. Адамян, А.В. Асатурова // Журнал: Акушерство и Гинекология. — 2018. — №7. — С. 84–91.  
Shamarkova, M.V., Adamyany, L.V., Asaturova, A.V.  
"Seromucinous ovarian tumors and endometriosis in women of reproductive age." *Journal: Obstetrics and gynecology* 7.4 (2015): 40–50. DOI: 10.18565/aijg.2018.7.84-91
- Brinton, L.A., Gridley, G., Persson, I., et al.  
"Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis." *Am J Obstet Gynecol* 176 (1997): 572–9.
- Melin, A., Sparen, P., Persson, I., et al.  
"Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer." *Hum Reprod* 21 (2006): 1237–42.
- Pearce, C.L., Templeman, C., Rossing, M.A., et al.; Ovarian Cancer Association Consortium.  
"Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies." *Lancet Oncol* 13 (2012): 385–94.
- Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., Fedele, L.  
"Endometriosis: pathogenesis and treatment." *Nat Rev* 10 (2014): 261–75.
- Stern, R.C., Dash, R., Bentley, R.C., et al.  
"Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types." *Int J Gynecol Pathol* 20 (2001): 133–9.
- Zaino, R., Whitney, C., Brady, M.F., et al.  
"Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas — a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study." *Gynecol Oncol* 83 (2001): 355–62.
- Nezhat, F., Shoma, D.M., Hanson, V.  
"The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review." *Fertil Steril* 90 (2008): 1559–70.
- Honda, M., Isono, W., Tsuchiya, A., et al.  
"Significant Risk Factors for Malignant Transformation of Ovarian Endometrioma During Dienogest." *Treatment J Med Case Reports* 13.314 (2019).
- Stewart, B.W., Wild, C.P.  
World cancer report. Lyon. IARC (2014): 916 p.
- Клиническая онкогинекология: в 3 т. Под ред. Ф. Дж. Дисай, У.Т. Крисмана; пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. — М.: Практическая медицина, 2012. — Т.3. *Clinical gynecological oncology*, 3 vol. Ed. by F.J. Disai, U.T. Chrisman, E.G. Novikova. Moscow. Practical medicine (2012). Vol. 3.
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).  
Final Recommendation Statement: Ovarian Cancer: Screening (2016).
- British Gynaecological Cancer Society (BGCS).  
Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations I for Practice (2017).
- Grossman, D.C., Curry, S.J., Owens, D.K., et al.  
"Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement." *JAMA* 13.319 (2018): 6V588 — 594.
- Clark-Pearson, D., Soper, J.  
Gynecological Cancer Management. Identification, diagnosis and treatment (2010): 196 p.
- Hannaford, P.C., Selvaraj, S., Elliott, A.M., et al.  
"Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study." *BMJ* 335 (2007): 651.
- Франк, Г.А.  
Новая классификация опухолей яичника / Г.А. Франк, Л.В. Москвина, Ю.Ю. Андреева // Журнал: Архив патологии. — 2015. — №7 (4). — С. 40–50.  
Frank, G.A., Moskvina, L.V., Andreeva, Y.Y.  
"New classification of ovarian tumors." *Journal: Archive of pathology* 7.4 (2015): 40–50. DOI: 10.17116/patol201577440-50
- Brown, D.L., Andreotti, R.F., Lee, S.I., et al.  
"ACR appropriateness criteria ovarian cancer screening." *Ultrasound Q* 26.4 (2010): 219–23.
- Timmerman, D.V.L., Bourne, T.H., Collins, W.P., et al.  
"Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group." *Ultrasound Obstet Gynecol* 16 (2000): 500–5.
- Tu, F.F., Du, H., Goldstein, G.P., et al.  
"The influence of prior oral contraceptive use on risk of endometriosis is conditional on parity." *Fertil Steril* online (2014).
- The National Institute for Health and Care Excellence.  
Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical guideline (2011). Available from: [https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights].
- The American College of Obstetricians and Gynecologists.  
The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. ACOG Committee Opinion. SGO No. 716 (2017).
- Vessey, M., Painter, R.  
"Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968—2004." *Br J Cancer* 95 (2006): 385–9.
- Katsuki, Y., Takano, Y., Futamura, Y., et al.  
"Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats." *Eur J Endocrinol* 138.2 (1998): 216–26. DOI: 10.1530/eje.0.1380216
- Attia, G.R., Zeitoun, K., Edwards, D., et al.  
"Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis." *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000): 2897–902.
- Matsuzaki, S., Murakami, T., Uehara, S., et al.  
"Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis." *Fertil Steril* 75 (2001): 1198–205.
- Seeger, H., Wallwiener, D., Kraemer, E., Mueck, A.O.  
"Estradiol metabolites are potent mitogenic substances for human ovarian cancer cells." *Eur J Gynaecol Oncol* 26 (2005): 383–5.
- Татарчук, Т.Ф.  
Рациональный подход к применению комбинированных оральных контрацептивов при эндометриозе / Т.Ф. Татарчук // Жіночий лікар. — 2015. — №5 (61). — С. 24–31.  
Tatarchuk, T.F.  
"A rational approach to the use of combined oral contraceptives for endometriosis." *Zhinochijy likar* 5.61 (2015): 24–31.
- Berland, N., Somigliana, E., Viganò, P., Vercellini, P.  
"Safety of medical treatments for endometriosis." *Expert Opin Drug Saf* 15.1 (2016): 21–30. DOI: 10.1517/14740338.2016.1121991
- Morotti, M., Sozzi, F., Remorgida, V., et al.  
"Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 183 (2014): 188–92. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.036
- Gedeon Richter Plc.  
Randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of dienogest 2 mg film-coated tablet and visanne (reference) following a 2 mg dose in healthy subjects under fasting conditions. Final Integrated Clinical and Statistical Report, Version 01 (2015).
- Федотчева, Т.А.  
Роль гестагенов в лечении эндометриоза / Т.А. Федотчева, Н.Л. Шимановский // Проблемы эндокринологии. — 2018. — №64 (1). — С. 54–61.  
Fedotcheva, T.A., Shimanovskiy, N.L.  
"Gestagens in the treatment of endometriosis." *Endocrinology problems* 64.1 (2018): 54–61. DOI: 10.14341/probl8742
- Andres, M.P., Lopes, L.A., Baracat, E.C., Podgaec, S.  
"Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review." *Arch Gynecol Obstet* 292.3 (2015): 523–9. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6
- Bizzarri, N., Remorgida, V., et al.  
"Dienogest in the treatment of endometriosis." *Expert Opin Pharmacother* 15.13 (2014): 1889–902. DOI: 10.1517/14656566.2014.943734
- McCormack, P.L.  
"Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis." *Drugs* 70.16 (2010): 2073–88. DOI: 10.2165/11206320-000000000-00000

## 39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.

"Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion." *Fertil Steril* 101 (2014): 927–35. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012

## 40. Olive, D.L., ed.

Seminars in Reproductive Medicine. N.Y. Thieme Medical Publishers (2003).

## 41. Laschke, M.W., Menger, M.D.

"Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis." *Hum Reprod Update* 18.6 (2012): 682–702. DOI: 10.1093/humupd/dms026

## 42. Miyashita, M., Koga, K., Takamura, M., et al.

"Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis." *Gynecol Endocrinol* 30.9 (2014): 644–8. DOI: 10.3109/09513590.2014.911279

## 43. Hayashi, A., Tanabe, A., Kawabe, S., et al.

"Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis." *J Ovarian Res* 5.1 (2012): 31. DOI: 10.1186/1757-2215-5-31

## 44. Römer, T.

"Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice." *Arch Gynecol Obstet* 298.4 (2018): 747–53. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8.

## 45. Barbieri, R.L.

"Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis." *Am J Obstet Gynecol* 166.2 (1992): 740–5.

## 46. Strowitzki, T., Faustmann, T., Gerlinger, C., Seitz, C.

"Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151.2 (2010): 193–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.002

## 47. Petraglia, F., Hornung, D., Seitz, C., et al.

"Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment." *Arch Gynecol Obstet* 285.1 (2012): 167–73. DOI: 10.1007/s00404-011-1941-7

## 48. Kim, S.E., Lim, H.-H., Lee, D.-Y., Choi, D.S.

"The Long-Term Effect of Dienogest on Bone Mineral Density After Surgical Treatment of Endometrioma." *Reprod Sci* 28.5 (2021): 1556–62. doi: 10.1007/s43032-020-00453-7

## 49. Mettler, L., Ruprai, R., Alkatout, I.

"Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain." *Biomed Res Int* 2014 (2014): 264653. DOI: 10.1155/2014/264653

## 50. Yap, C., Furness, S., Farquhar, C.

"Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery." *Cochrane Database Syst Rev* 140 (2004): CD003678.

## 51. Vercellini, P., Buggio, L., Somigliana, E.

"Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis." *Fertil Steril* 108.6 (2017): 913–30. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.038

## 52. Yamanaka, A., Hada, T., Matsumoto, T., et al.

"Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 216 (2017): 51–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.014

## 53. Ruderman, R., Pavone, M.E.

"Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects." *Minerva Ginecol* 69.3 (2017): 286–94. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04042-4

## ЕНДОМЕТРІОЗ, ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА ОНКОЛОГІЧНІ РИЗИКИ

### Огляд літератури

**А.М. Григоренко**, д. мед. н., професор, завідувач курсом онкогінекології й оперативної гінекології кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, онкогінеколог, Медичний центр «Інномед — центр ендохірургії», м. Вінниця

Ендометріоз наразі розглядається як доброякісне захворювання, однак встановлений зв'язок між цим захворюванням та розвитком деяких типів раку. Ендометріоми виявляються у 17–44% пацієнок із ендометріозом і можуть бути частими попередниками раку яєчників (частіше зустрічаються ендометріодні і світлоклітинні пухлини яєчників). Цей процес може бути реалізований за рахунок декількох механізмів: дії певних цитокінів, окисного стресу, локальної гіперестрогенії, генетичних мутацій, включаючи PTEN, PIK3CA, ARID1A, Wnt/β-catenin, мікросателітну нестабільність, Src і KRAS.

У світі не існує загальноприйнятих підходів до неінвазивної ранньої діагностики раку яєчників, особливо при пограничних пухлинах і на ранніх стадіях малигнізації. Відсутність точних скринінгових програм виявлення раку яєчників підкреслює важливість виділення груп ризику — високого, помірного і низького. В групі низького ризику скринінг не рекомендований у загальній популяції. У групі помірного ризику в постменопаузі рекомендується щорічне визначення онкомаркера CA125 в поєднанні з трансвагінальною ехографією органів малого таза і загальним та спеціальним гінекологічним оглядом. У групі високого ризику проводять трансвагінальне УЗД органів малого таза з визначенням CA125 кожні 6 місяців, починаючи з 30 років або за 5–10 років до найменшого віку дебюту раку яєчників у родички. Основним методом діагностики пухлин залишається експертне УЗД органів малого таза (одночасно з трансабдомінальним УЗД). До основних онкомаркерів належать: CA125 (моновизначення має низьку діагностичну цінність), індекс ризику малигнізації RMI та HE4.

Наразі тривають дослідження і розробляються різні методи профілактики, скринінгу і лікування згаданих захворювань. Ймовірно, допомогти вирішенню завдання зможе застосування дієногесту. Наявні дослідження оптимістичні, але недостатні, оскільки повідомляють як про позитивні ефекти прогестинової терапії, так і про поодинокі випадки виявлення раку на фоні терапії ендометріозу, які не пов'язані із застосуванням прогестинів, а вірогідно свідчать про невідомі механізми трансформації при ендометріозі.

**Ключові слова:** ендометріоз, онкологічні ризики, рак яєчників.

## ENDOMETRIOSIS, HORMONAL THERAPY AND ONCOLOGICAL RISKS

### Literature review

**A.M. Grigorenko**, MD, professor, head of the course of oncogynecology and operative gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, oncogynecologist, Medical Center "Innomed — Center for Endosurgery", Vinnytsia

Endometriosis is now considered as benign disease. However, a correlation was found between endometriosis and several types of cancer. Endometriomas are found in 17–44% of patients with endometriosis and can be frequent precursors of ovarian cancer (endometrioid and clear cell ovarian tumors are more common). This process can be realized through several mechanisms: predominance of certain cytokines, oxidative stress and local hyperestrogenia, genetic mutations including PTEN, PIK3CA, ARID1A, Wnt/β-catenin, microsatellite instability, Src and KRAS.

There are no generally accepted approaches to non-invasive early diagnosis of ovarian cancer, especially in borderline tumors and early stages of malignancy. The lack of accurate screening programs for ovarian cancer emphasizes the importance of identifying high-risk, moderate-risk, and low-risk groups. Screening is not recommended in the general population in the low-risk group. Annual CA125 evaluation and transvaginal pelvic ultrasound with general and special gynecological examination are recommended in the moderate-risk group in postmenopause. Transvaginal ultrasound of the pelvic organs with CA125 evaluation is performed every 6 months in the high-risk group, starting from 30 years or 5–10 years before the youngest age of ovarian cancer onset in relatives. The main method of diagnosing tumors is expert ultrasound of the pelvic organs (simultaneously with transabdominal ultrasound). The main tumor markers are CA125 (single evaluation has low diagnostic value), risk malignancy index (RMI) and HE4.

Clinical trials are going on and various methods of prevention, screening and treatment of these diseases are being developed. Probably, dienogest can help to solve the problem. Existing results of research are promising, but insufficient since they show both the positive effects of progestin therapy and minor cases of cancer detection during therapy that are not related to the use of progestins, but probably indicate unknown mechanisms of transformation in endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, cancer risks, ovarian cancer.

## ЕНДОМЕТРІОЗ, ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ І ОНКОЛОГІЧЕСЬКІ РИЗИКИ

### Обзор литературы

**А.Н. Григоренко**, д. мед. н., професор, заведуючий курсом онкогінекології й оперативної гінекології кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. Н.І. Пирогова, онкогінеколог, Медичний центр «Інномед — центр ендохірургії», г. Вінниця

Ендометріоз сьогодні розглядається як доброякісне захворювання, однак встановлена його зв'язок з розвитком кількох типів раку. Ендометріоми виявляються у 17–44% пацієнок з ендометріозом і можуть бути частими передшляхами раку яєчників (частіше зустрічаються ендометріодні та світлоклітинні пухлини яєчників). Цей процес може бути реалізований за рахунок декількох механізмів: переважання певних цитокінів, окислювального стресу, локальної гіперестрогенії, генетичних мутацій, включаючи PTEN, PIK3CA, ARID1A, Wnt/β-catenin, мікросателітну нестабільність, Src і KRAS.

В світі не існує загальноприйнятих підходів до неінвазивної ранньої діагностики раку яєчників, особливо при пограничних пухлинах і на ранніх стадіях малигнізації. Відсутність точних скринінгових програм виявлення раку яєчників підкреслює важливість виділення груп ризику — високого, помірного і низького. В групі низького ризику скринінг в загальній популяції не рекомендується. В групі помірного ризику в постменопаузі рекомендується щорічне визначення онкомаркерів CA-125 в поєднанні з трансвагінальною ехографією органів малого таза і загальним та спеціальним гінекологічним оглядом. В групі високого ризику проводять трансвагінальне УЗД органів малого таза з визначенням CA125 кожні 6 місяців, починаючи з 30 років або за 5–10 років до найменшого віку дебюту раку яєчників у родички. Основним методом діагностики пухлин залишається експертне УЗД органів малого таза (одночасно з трансабдомінальним УЗД). До основних онкомаркерів належать: CA125 (моновизначення має низьку діагностичну цінність), індекс ризику малигнізації RMI і HE4.

Сьогодні дослідження продовжуються і розробляються різні методи профілактики, скринінгу і лікування згаданих захворювань. Вероятно, допомогти вирішенню задачі зможе застосування дієногесту. Існуючі дослідження оптимістичні, але недостатні, оскільки повідомляють як про позитивні ефекти прогестинової терапії, так і про поодинокі випадки виявлення раку на фоні терапії ендометріозу, які не пов'язані з застосуванням прогестинів, а достовірно свідчать про невідомі механізми трансформації при ендометріозі.

**Ключевые слова:** ендометріоз, онкологічні ризики, рак яєчників.