

Громова О.Л.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Gromova O.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Оценка эффективности орального микронизированного прогестерона и левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы в терапии неатипической гиперплазии эндометрия у женщин в пременопаузе

Estimation of the Efficacy of the Oral Micronized Progesterone vs
Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for the Treatment of
Non-Atypical Endometrial Hyperplasia in Premenopausal Women

Резюме

В работе представлены результаты сравнительной морфологической оценки эффективности применения оральной формы микронизированного прогестерона в дозе 200 мг/сутки на протяжении 6 месяцев в терапии неатипической гиперплазии эндометрия (НГЭ) у 42 женщин пременопаузального возраста (I группа) и левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) у 54 аналогичных пациенток (II группа). Оценка эффективности гестагено-терапии НГЭ проводили с учетом результатов гистологического исследования контрольных биоптатов эндометрия, полученных через 6 месяцев после начала терапии, и результатов иммуногистохимического исследования экспрессии в клетках образцов эндометрия рецепторов прогестерона (PGR) и маркера межклеточной адгезии E-кадгерина.

Морфологическая редукция НГЭ через 6 месяцев гормонотерапии была достигнута у 76,2% пациенток I группы и у 83,3% пациенток II группы. Отсутствие эффекта от терапии гестагенами у остальной части пациентов в вышеуказанных группах (соответственно в 23,8% и 17,7% случаев) было ассоциировано с низкой экспрессией PGR и E-кадгерина в функциональном эндометрии. Автор предполагает, что нивелирование ожидаемого супрессивного эффекта гестагенов на эндометрий связано с недостаточной активностью комплексов гестаген-PGR, необходимой для инициации экспрессии прогестеронзависимых генов, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировке клеток эндометрия.

Сделан вывод, что использование гестагенов в терапии НГЭ у женщин с низкой экспрессией PGR в клетках эндометрия является нецелесообразным. В то же время у женщин с PGR-позитивным статусом эндометрия в пременопаузе микронизированный прогестерон при непрерывном приеме в течение 6 месяцев может быть альтернативой ЛНГ-ВМС в терапии НГЭ у данного контингента пациентов.

Ключевые слова: неатипическая гиперплазия эндометрия, гестагены, эффективность терапии, рецепторы прогестерона, трансмембранный гликопротеин E-кадгерин.

Abstract

The paper presents the results of a comparative morphological assessment of the effectiveness of the oral form of micronized progesterone at a dose of 200 mg/day for 6 months in the treatment of non-atypical endometrial hyperplasia (NEH) in 42 women of premenopausal age (group I) and levonorgestrel-containing intrauterine system (LGN-IUD) in 54 similar patients (group II). Evaluation of the efficacy of progestogen therapy with NEH was carried out taking into account the results of histological examination of control endometrial biopsy specimens obtained 6 months after the start of therapy, and the results of immunohistochemical study of expression in the cells of endometrial samples of progesterone receptors (PGR) and the marker of intercellular adhesion E-cadherin. Morphological reduction of NEH after 6 months of hormone therapy was achieved in 76.2% of patients in group I and in 83.3% of patients in group II. The lack of effect from progestogen therapy in the rest of the patients in the above groups (23.8% and 17.7% of cases, respectively) was associated with low expression of PGR and E-cadherin in the functional endometrium. The author suggests that the leveling of the expected suppressive effect of gestagens on the endometrium is associated with insufficient activity of the progestogen-PGR complexes necessary to initiate the expression of progesterone-dependent genes involved in the regulation of proliferation and differentiation of endometrial cells.

It was concluded that the use of gestagens in the therapy of NEH in women with low PGR expression in endometrial cells is inappropriate. At the same time, in premenopausal women with PGR-positive endometrial status, micronized progesterone when taken continuously for 6 months can be an alternative to the LNG-IUS in the treatment of EGE in this cohort of patients.

Keywords: non-atypical endometrial hyperplasia, gestagens, therapy efficacy, progesterone receptors, transmembrane glycoprotein E-cadherin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Неатипическая гиперплазия эндометрия (НГЭ) лидирует в структуре гинекологической заболеваемости у женщин пременопаузального возраста и является одной из частых причин госпитализации в стационар и различных инвазивных диагностических и лечебных вмешательств [13, 16, 17, 23, 29]. Относительно низкий риск малигнизации (до 2%) дает основание относить НГЭ к доброкачественной гиперпролиферативной патологии матки, в терапии которой на первом месте позиционируются гестагены [10, 11, 24], поскольку у женщин в переходном периоде от репродукции к менопаузе несбалансированная эстрогенная стимуляция на фоне дефицита прогестерона считается основной причиной развития НГЭ [29, 30]. Как известно, прогестерон и его производные уравновешивают митогенное действие эстрогенов и вызывают секреторную дифференциацию, в результате которой клетки эндометрия теряют способность к пролиферации [24, 29].

Сегодня в качестве первой линии терапии НГЭ рекомендуются различные синтетические гестагены, среди которых чаще используются медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон, норэтистерон в течение 3–6 циклов [10, 11, 24] или же внутриматочная система с

левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), которая по данным литературы способствует регрессу НГЭ у 90% пациентов [1, 2, 5–7, 12, 14, 23]. В отношении использования в терапии НГЭ препаратов натурального прогестерона в научной литературе еще продолжается дискуссия. Считается, что препараты натурального прогестерона обладают меньшей антипролиферативной активностью в сравнении с синтетическими аналогами ввиду их меньшей биодоступности [29]. Появление микронизированных форм натурального прогестерона, которые нивелируют этот недостаток, стало отправной точкой в изменении баланса гестагенов, предназначенных для терапии НГЭ, чему в немалой степени способствовала также их меньшая токсичность и лучшая эволюционная опознанность рецепторным аппаратом сигнальной системы репликации клеток репродуктивной системы [25, 28, 31].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-морфологическая оценка эффективности использования в терапии НГЭ микронизированного прогестерона в сравнении с ЛНГ-ВМС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 96 женщин с неатипической гиперплазией эндометрия (НГЭ) в менопаузе, которые в зависимости от полученной противорецидивной терапии были разделены на 2 группы. В I группу было включено 42 женщины, которые течение 6 месяцев получали перорально форму микронизированного прогестерона в непрерывном режиме (200 мг в сутки), во II группу – 54 женщины, которым было введено в полость матки ВМС с левоноргестрелом 52 мг (ЛНГ-ВМС). Средний возраст женщин в I группе составил $46,7 \pm 1,1$ года, во II группе – $47,4 \pm 1$, то есть достоверно не отличался по группам. В качестве контроля были привлечены 20 морфологических образцов неизмененного эндометрия, полученных у женщин соответствующего возраста.

Критерием исключения из исследования были тяжелые нарушения функции печени, опухоли любой локализации, тромбофлебит, наследственные и приобретенные формы тромбофилии, сахарный диабет и тяжелые формы соматической патологии.

Контроль эффективности лечения в исследуемых группах женщин с НГЭ осуществляли по результатам гистологического исследования образцов эндометрия, полученных методом пайпель-биопсии или выскабливания полости матки у женщин через 6 месяцев от начала лечения. Иммуногистохимические (ИГХ) исследования проводили в сертифицированной по международному стандарту ISO 9001–2000 лаборатории патоморфологии и иммуногистохимии диагностического центра ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» по стандартной методике. В качестве контроля были привлечены 20 морфологических образцов неизмененного эндометрия, полученных у женщин соответствующего возраста.

ИГХ исследования ядерных антигенов PGR и трансмембранного гликопротеина E-кадгерина выполняли в парафиновых срезах биологических образцов эндометрия с использованием моноклональных антител

производства компаний «DakoCytomation» (Дания), «TermoScientific» (США) и использованием системы визуализации UltraVision LP (LabVision) и LSAB2, EnVision (Dako) с трактовкой результатов согласно стандартизированных протоколов [27].

Интенсивность экспрессии PGR и E-кадгерина оценивали по выявлению количества клеток со специфическим окрашиванием изучаемого антигена вследствие ИГХ-реакции с использованием следующих ее диапазонов (в не менее 10 полях зрения при увеличении $\times 400$): негативная реакция – 0–10% положительно окрашенных клеток; положительная реакция – более 10% клеток с ИГХ-меткой. В зависимости от степени окраски клетки оценку проводили по следующим критериям: отсутствие окраски (отсутствие экспрессии), слабая окраска (слабая экспрессия), умеренная окраска (умеренная экспрессия) и интенсивная окраска (значительная экспрессия). Усредненное значение экспрессии PGR (H-индекс) рассчитывали полуколичественным методом по формуле: $H = (\% \text{ клеток, которые слабо отреагировали} \times 1) + (\% \text{ клеток с умеренной реакцией} \times 2) + (\% \text{ клеток с интенсивной реакцией} \times 3)$. Значения от 0 до 50 баллов по H-индексу принимали за отсутствие экспрессии PGR, от 50 до 100 – за слабо положительную экспрессию PGR; от 100 до 300 баллов – положительную [27, 28].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 и StatSoft Statistica 6.1, адаптированных к требованиям биостатистического анализа [4].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов гистологического исследования биопатов из полости матки через 6 месяцев терапии НГЭ показал, что положительный эффект лечения в виде редукции морфологически измененного эндометрия был достигнут у 32 (76,2%) пациенток I группы и у 45 (83,3%) пациенток II группы, из чего следует, что частота положительных результатов у женщин, принимавших пероральную форму микронизированного прогестерона, и у женщин с ЛНГ-ВМС достоверно не отличалась. У данной категории женщин в течение пятилетнего наблюдения не было обнаружено ни одного случая рецидива заболевания.

В то же время персистенция НГЭ на фоне гестагенотерапии в течение 6 месяцев была обнаружена у 10 (23,8%) пациенток, принимавших микронизированный прогестерон, и у 8 (14,8%) женщин, использовавших в качестве внутриматочного депо гестагенов ЛНГ-ВМС.

Для выяснения возможной причины отсутствия эффекта при использовании микронизированного прогестерона и ЛНГ-ВМС у женщин с НГЭ нами было проведено сопоставление результатов контрольного гистологического и иммуногистохимического (E-кадгерин) исследования эндометрия на фоне лечения с оценкой экспрессии ядерных PGR в образцах эндометрия, полученных на этапе скрининга перед началом лечения. Основанием для такого решения было известное в науке предположение, что терапевтические и биологические эффекты гестагенов связаны с их воздействием на гены, которые контролируют клеточное деление и дифференцировку. Кульминационным шагом на этом сигнальном пути является связь гестагена с соответствующим ядерным рецептором (PGR), экспрессию которого мы исследовали в образцах

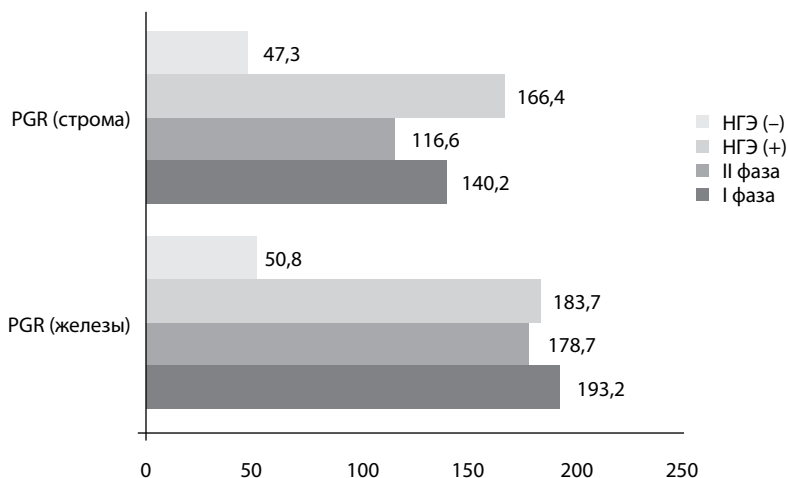


Рис. 1. Показатели H-индекса экспрессии PGR в клетках эндометрия при резистентной (НГЭ-) и чувствительной (НГЭ+) к терапии гестагенами формах НГЭ в сравнении с нормальным эндометрием (I и II фазы менструального цикла)

эндометрия у 48 (62,3%) из 77 женщин с положительным по данным морфологического исследования результатом лечения и у 18 (100%) женщин с отрицательным морфологическим результатом. Результаты этого исследования представлены на рис. 1.

Как следует из рис. 1, в эндометрии женщин с НГЭ, резистентных к терапии гестагенами, экспрессия PGR как в клетках желез ($50,8 \pm 0,7$), так и стромы ($47,3 \pm 0,8$) была существенно ниже, чем в соответствующих структурах эндометрия женщин с НГЭ с положительным результатом терапии гестагенами (соответственно $183,7 \pm 3,1$ и $166,4 \pm 2,3$; $p < 0,05$), а также в неизменном пролиферативном (соответственно $193,2 \pm 8,5$ и $178,7 \pm 6,3$; $p < 0,05$) и секреторном (соответственно $140,2 \pm 4,4$ и $116,6 \pm 3,1$; $p < 0,05$) эндометрии. Таким образом, резистентность НГЭ к терапии гестагенами у части пациентов I и II групп может быть объяснена низкой экспрессией PGR в клетках эндометрия и, таким образом, отсутствием условий для адекватного молекулярного взаимодействия рецепторного аппарата с лекарственными формами гестагенов еще до начала лечения.

Это демонстрируют также результаты исследования маркера межклеточной адгезии – трансмембранного гликопротеина E-кадгерина, экспрессия которого выявляется в норме на мембранах поверхностного и железистого эпителия и коррелирует со степенью дифференцировки клеток эндометрия, обусловленной влиянием прогестерона [34, 35].

Рис. 2 демонстрирует стабильную умеренную экспрессию E-кадгерина в железистом эпителии пролиферативного и секреторного эндометрия (соответственно 85% и 62,5% образцов) с увеличением экспрессии трансмембранного гликопротеина до значительной в 37,5% исследуемых проб секреторного эндометрия, который соответствует второй фазе менструального цикла. Обращает на себя внимание, что у женщин с отрицательными гистологическими результатами лечения

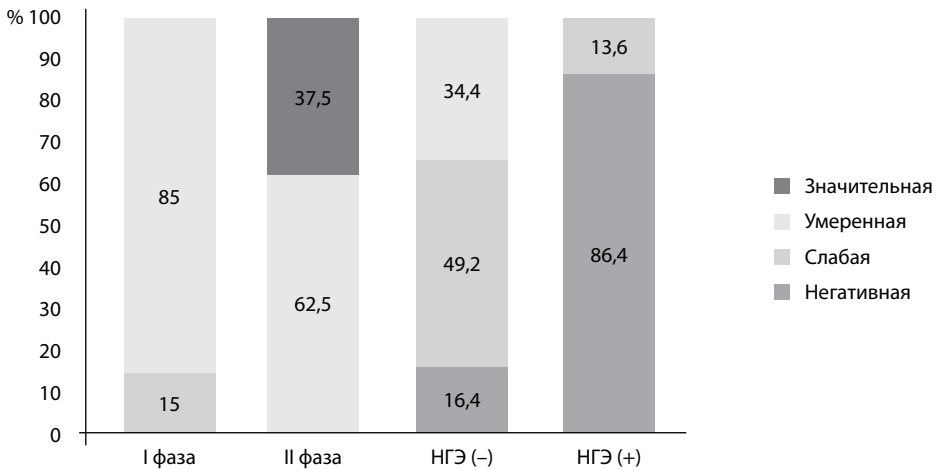


Рис. 2. Показатели экспрессии Е-кадгерина в клетках эндометрия при резистентной (НГЭ-) и чувствительной (НГЭ+) к терапии гестагенами формах НГЭ в сравнении с нормальным эндометрием (I и II фазы менструального цикла), % клеток

гестагенами НГЭ в большинстве исследуемых образцов эндометрия (86,4%) полностью отсутствовала экспрессия Е-кадгерина и только в небольшой части проб (13,6%) была обнаружена слабая ИГХ-реакция на этот антиген. В отличие от этой когорты пациентов, у женщин с положительным эффектом терапии гестагенами НГЭ отсутствие экспрессии Е-кадгерина было обнаружено в значительно меньшем числе образцов эндометрия (16,4%), а в остальных биологических пробах было позитивное умеренное (34,4%) или слабое (49,2%) ИГХ-окрашивание клеток. Таким образом, можно констатировать, что в гестагенрезистентном эндометрии в большинстве случаев отсутствовали соответствующие биологические реакции дифференцированных клеток, которые мы ожидаем от гестагенов при их использовании в терапии НГЭ.

Отсутствие эффекта и персистенция НГЭ у женщин обеих исследованных групп на фоне гестагенотерапии стала основанием для изменения тактики лечения и назначения на 6 месяцев агонистов ГнРГ у 10 (23,9%) женщин I группы и у 8 (14,8%) женщин II группы. Наступившая вслед за этим менопауза и гистологическая картина атрофических изменений в эндометрии были расценены нами как стойкая редукция НГЭ.

У двух пациенток была выполнена тотальная гистерэктомия. Показанием для операции в одном (2,4%) случае послужило обнаружение в исследуемом образце эндометрия, взятом на 6-м месяце терапии микроинизированным прогестероном, атипической гиперплазии эндометрия у женщины I группы, в другом (1,9%) – локальной высокодифференцированной аденокарциномы на фоне НГЭ в соскобе эндометрия у женщины II группы, у которой через три месяца после установки ЛНГ-ВМС была удалена ввиду возникшего маточного кровотечения. Обе женщины, как оказалось, перед началом терапии имели PGR-негативный статус, но не исключено, что указанные случаи прогрессирования НГЭ до

гиперплазии эндометрия с атипией и аденокарциномы за относительно короткий промежуток времени были связаны с диагностической ошибкой на этапе скрининга, что не является исключительной ситуацией по литературным данным [5, 8, 15, 21, 26].

Эстрогенная стимуляция эндометрия считается основным этиологическим фактором риска развития гиперплазии эндометрия при недостаточном действии прогестерона, который является антагонистом эстрадиола [10, 11, 19, 24]. Поэтому лечение НГЭ с помощью препаратов гестагенного ряда обеспечивает более высокую скорость регрессии заболевания по сравнению только с наблюдением, и это может уменьшить риск прогрессирования к раку и потребность в гистерэктомии [9, 18, 29, 33].

Проведенное исследование показало, что терапия НГЭ у женщин в пременопаузе с использованием одного из представителей микронизированного прогестерона препарата в дозе 200 мг/сутки в течение 6 месяцев также эффективно в редукции избыточной пролиферации эндометрия, как и ЛНГ-ВМС, которая сегодня обоснованно претендует на роль первой линии терапии НГЭ по своим фармакологическим свойствам и возможности более продолжительной экспозиции (до 5 лет) гормонотерапии для снижения риска рецидива заболевания [12, 14, 22, 23]. Вместе с тем клинические и морфологические признаки, которые изучались в проведенном нами исследовании в качестве критериев оценки эффективности терапии гестагенами у женщин с НГЭ, свидетельствуют о необходимости «пробной терапии» пероральными препаратами гестагенов перед принятием решения об использовании для этих целей в дальнейшем ЛНГ-ВМС.

Очевидно, что перед назначением гестагенов как способа консервативного лечения НГЭ особое значение имеет определение рецепторного статуса эндометрия. Представленные нами результаты свидетельствуют, что использование различных фармакологических форм гестагенов для лечения НГЭ у женщин с низкой экспрессией PGR в эндометрии часто было связано с его отрицательным результатом, персистенцией и в отдельных случаях прогрессированием заболевания. Несмотря на то что риск развития рака эндометрия при НГЭ невелик и составляет менее 5% в течение 20 лет [8, 15, 30, 32], назначение гестагенов в качестве первой линии терапии у женщин с неопределенным рецепторным статусом к прогестерону может привести к неоправданной потере времени и средств на пути к эффективному менеджменту у данного контингента пациентов.

В этом смысле возможность предусмотреть неэффективность терапии гестагенами еще «на старте» при отсутствии или крайне низкой экспрессии PGR должна стать рутинной практикой при выборе стратегии лечения пациенток с НГЭ. Также очевидно, что обнаружение гормонорезистентных форм НГЭ у более старших женщин должно рассматриваться как вариант для хирургического лечения, для заинтересованных в сохранении матки – лечения агонистами ЛГ-РГ [3].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование гестагенов в терапии НГЭ у женщин с низкой экспрессией PGR в клетках эндометрия является нецелесообразным.

Микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сутки при непрерывном приеме в течение 6 месяцев по эффективности сопоставим с ЛНГ-ВМС в терапии НГЭ и может быть рекомендован у женщин с PGR-положительным статусом эндометрия в пременопаузе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Abu Hashim H., Ghayaty E., & El Rakhawy M. (2015) Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4), pp. 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.037>
2. Abu Hashim H., Zayed A., Ghayaty E., & El Rakhawy M. (2013) LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *Journal of gynecologic oncology*, 24(2), pp. 128–134. <https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.2.128>
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. (2015) Practice Bulletin NO. 149: Endometrial cancer. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, 125 (4), pp. 1006–26.
4. Antamonov M.Yu. (2018) *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannyh* [Mathematic processing and analysis of medicobiological data]. Kiev: MIC "Medinform", 579 p. (in Russian)
5. Baker J., Obermair A., Gebiski V., & Janda M. (2012) Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecologic oncology*, 125(1), pp. 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.043>
6. Behnamfar F., Ghahiri A., & Tavakoli M. (2014) Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(8), pp. 686–690.
7. Bian J., Shao H., Liu H., Li H., Fang L., Xing C., Wang L., & Tao M. (2015) Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 22(6), pp. 758–766. doi: 10.1177/1933719114561553.
8. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C.R., McCluggage W.G., Quinn D., Wylie J., & McMenamin Ú.C. (2020) Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 15(4), e0232231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
9. Dolanbay M., Kutuk M.S., Uludag S., Bulut A.N., Ozgun M.T., Ozcelik B., & Serin I.S. (2015) Concurrent endometrial carcinoma in hysterectomy specimens in patients with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage specimens. *Ginekologia polska*, 86(10), pp. 753–758. <https://doi.org/10.17772/gp/57813>
10. Dolapcioglu, K., Boz, A., & Baloglu, A. (2013) The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 40(1), pp. 122–126.
11. Gallos, I.D., Ganesan, R., & Gupta, J.K. (2013) Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstetrics and gynecology*, 121(6), pp. 1165–1171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828cb563>
12. Gallos, I.D., Krishan, P., Shehmar, M., Ganesan, R., & Gupta, J.K. (2013) LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Human reproduction* (Oxford, England), 28(11), pp. 2966–2971. <https://doi.org/10.1093/humrep/det320>
13. Gallos, I.D., Alazzam, M., Clark, T., Faraj, R., Rosenthal, A., Smith, P.G.J. (2016) RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67: Management of Endometrial Hyperplasia. *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>
14. Ismail, M.T., Fahmy, D.M., & Elshmaa, N.S. (2013) Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 20(1), pp. 45–50. <https://doi.org/10.1177/1933719112459243>
15. Iversen, M.L., & Dueholm, M. (2018) Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 222, pp. 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.026>
16. Koskas, M., Uzan, J., Luton, D., Rouzier, R., & Daraï, E. (2014) Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 101(3), pp. 785–794. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.028>
17. Kurman, R., Carcangiu, M., Herrington, C.Yr. (2014) *World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*, 4th edn. Lyon Fr Int Agency Res Cancer Press.
18. Lacey, J.V., Jr, Sherman, M.E., Rush, B.B., Ronnett, B.M., Ioffe, O.B., Duggan, M.A., Glass, A.G., Richesson, D.A., Chatterjee, N., & Langholz, B. (2010) Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(5), pp. 788–792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>
19. Levin B., Cassimeris L., Lingappa V., Plotter G. (2010) *Cells*. Lead editors. Jones and Bartlett Publishers, 950 p.
20. Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Bray, F., & Jemal, A. (2018) International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978–2013. *Journal of the National Cancer Institute*, 110 (4), pp. 354–361. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx214>
21. Mentrikoski, M.J., Shah, A.A., Hanley, K.Z., & Atkins, K.A. (2012) Assessing endometrial hyperplasia and carcinoma treated with progestin therapy. *American journal of clinical pathology*, 138(4), pp. 524–534. <https://doi.org/10.1309/AJCPM2T5DDF1MHBZ>

22. Orbo, A., Vereide, AB., Arnes, M., Pettersen, I., Straume, B. (2014) Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 121, pp. 477–86. doi: 10.1111/1471-0528.12499.
23. Ordi, J., Bergeron, C., Hardisson, D., McCluggage, WG. (2014) Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*, 64(2), pp. 284–92. <https://doi.org/10.1111/his.12249>
24. Ozdegirmenci, O., Kayikcioglu, F., Bozkurt, U., Akgul, M. A., & Haberal, A. (2011) Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecologic and obstetric investigation*, 72(1), pp. 10–14. <https://doi.org/10.1159/000321390>
25. Palcev M.A., Malcev M.A., Aylamazyan E. K., Kvetnoy I.M., Polyakova V.O. (2017) *Molekulyarnye mekhanizmy zabolevanij reproduktivnoj sistemy* [Molecular mechanisms of reproductive system diseases]. SPb., Eko-Vektor, 256 p. (in Russian)
26. Penner, K.R., Dorigo, O., Aoyama, C., Ostrzega, N., Balzer, B.L., Rao, J., Walsh, C.S., Cass, I., & Holschneider, C.H. (2012) Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in premenopausal women treated with progestin therapy. *Gynecologic oncology*, 124(3), pp. 542–548. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.004>
27. Petrov S.V., Rayhlin N.T. (2012) *Rukovodstvo po immunogistohimicheskoj diagnostike opuholej cheloveka* [Guideline of immunohistochemistry diagnostic of humans tumors]. Kazan', 624 p. (in Russian)
28. Pieczyńska, B., Wojtylak, S., Zawrocki, A., & Biernat, W. (2011) Analysis of PTEN, estrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia using tissue microarray. *Polish Journal of Pathology*, 62(3), pp. 133–138. PMID: 22102068
29. Rusakevich, P.S. (2012) *Giperplasticheskie processy endometriji v ginekologii: uchebnoe posobie* [Endometrial hyperplastic processes in gynecology: textbook]. Minsk, 448 p. (in Russian)
30. Sanderson, P.A., Critchley, H.O., Williams, A.R., Arends, M.J., & Saunders, P.T. (2017) New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human reproduction update*, 23(2), pp. 232–254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
31. Tatarчук, Т., Kovalenko, E., Filonenko, T. (2011) Ekspressiya receptorov k steroidnym gormonom i uroven' estrogena i progesterona v matochnyh smyvah zhenshchin s giperplaziyami endometriji [Expression of steroid hormones receptors and estrogen and progesterone levels in the uterine fluids in women with endometrial hyperplasia]. *Zdorov'e zhenshchiny*, 6 (62), pp. 105–109.
32. Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., D'Alessandro, P., Arduino, B., de Placido, G., Mascolo, M., Insabato, L., & Zullo, F. (2019) Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Archives of gynecology and obstetrics*, 300 (5), pp. 1147–1154. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05299-2>
33. Trimble, C.L., Method, M., Leita, M., Lu, K., Ioffe, O., Hampton, M., Higgins, R., Zaino, R., Mutter, G.L., & Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee (2012) Management of endometrial precancers. *Obstetrics and gynecology*, 120(5), pp. 1160–1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
34. Ahmed, A.R., & Muhammad E.M. (2014) E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 26(4), pp. 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2014.08.002>
35. Tumanskiy V.A., Chepets A.V. (2015) Immunogistohimicheskaya karakteristika ekspressii molekul kletочноj adhezii E-kadgerina i β -katenina v invazivnoy endometrioidnoy adenokarcinome matki [Immunohistochemical characterization of the expression of cell adhesion molecules E-cadherin and β -catenin. in the invasive endometrioid endometrial carcinoma]. *Patologiya*, no 2 (34), pp. 75–80.

Поступила/Received: 03.02.2021

Контакты/Contacts: alex.gynecolog@gmail.com