

В. П. Сметник, Н. Е. Кушлинский, Г. Е. Чернуха

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАМОКСИФЕНА ПРИ АДЕНОМАТОЗЕ ЭНДОМЕТРИЯ И БОЛЬНЫХ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

НИИ клинической онкологии, Российский научно-исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Москва

Высокая частота развития рака эндометрия настоятельно указывает на необходимость совершенствования профилактики, диагностики и терапии гиперпластических процессов эндометрия, которые наблюдаются у женщин в любом возрасте и у ряда больных предшествуют раку эндометрия [10, 12, 14, 16]. Особого внимания заслуживают длительно существующие, часто рецидивирующие гиперпластические процессы, прежде всего, наиболее тяжелые их формы — аденоматоз и атипическая гиперплазия эндометрия, тесная связь которых с развитием инвазивного рака отмечена в 20—50% наблюдений [1, 18, 19, 22]. Анализ современных консервативных методов лечения этих заболеваний не дает для практических врачей обнадеживающих перспектив: часто возникают рецидивы, появляются резистентные к гестагенным препаратам формы.

В большинстве исследований доказана роль стероидных гормонов в регуляции процессов роста, дифференциации и пролиферации клеток эндометрия [3, 8]. По данным клинических наблюдений, возникновение гипер- и неопластических процессов эндометрия, в частности аденоматоза, может быть связано с нарушением гормонального баланса, характеризующимся, по данным разных авторов [5, 16, 24], либо гиперэстрогенией, либо гиперандрогенией. Эти нарушения наблюдаются при хронической ановуляции, поликистозных яичниках, гормонально-активных опухолях яичников [1, 2, 4]. Расширение за последние годы исследований, касающихся биологии опухолевого роста при раке эндометрия, позволило высказать предположение о роли не только гормонов в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия, но и ряда других биологически активных веществ, таких как простагландины, полипептидные факторы роста, а также системы гуморального и клеточного иммунитета [6, 7, 11, 15, 17, 21].

Одной из основных причин неэффективности используемых методов лечения гиперпластических процессов эндометрия следует считать недостаточное знание патогенетических механизмов, которые лежат в основе этих заболеваний. В связи с этим представляется весьма актуальным поиск новых методов терапии стойких гиперпластических процессов эндометрия, в частности предраковых его состояний, на основе уже известных фактов, которые имеют тесную связь с патогенезом этих процессов, а именно, использование антиэстрогенов в лечении этих заболеваний.

Цель настоящего исследования — совершенствование лечения аденоматоза эндометрия в репродуктивном возрасте с использованием тамоксифена.

Материалы и методы. Нами обследована 51 женщина репродуктивного возраста (средний возраст $30,9 \pm 0,97$ года) с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия и аденоматозом, которым ранее безуспешно проводилась гормонотерапия 17-ОПК, прогестероном и гестагенами норстероидного ряда. Контрольную группу составили 11 женщин репродуктивного возраста (средний возраст

V.P.Smetnik, N.E.Kushlinsky, G.E.Chernukha

A CLINICAL EXPERIENCE OF TAMOXIFEN ADMINISTRATION IN ENDOMETRIAL ADENOMATOSIS IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

Research Institute of Clinical Oncology, Russian Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

The high incidence of endometrial carcinoma necessitates measures to improve prevention, diagnosis and therapy of endometrial hyperplasias that are encountered in women of any age and in some cases are precursors of endometrial cancer [10, 12, 14, 16]. The most dangerous are long-term, frequently recurring hyperplasia and its severe forms such as adenomatosis and atypic endometrial hyperplasia, whose association with invasive cancer is established in 20—50% of cases [1, 18, 19, 22]. The conservative therapeutic methods used currently in the clinical practice are not encouraging because of high frequency of disease recurrence and appearance of new forms resistant to gestagenous drugs.

Most investigations prove contribution of steroid hormones to regulation of growth, differentiation and proliferation of endometrial cells [3, 8]. Clinical observations of different authors [5, 16, 24] show that development of hyper- and neoplastic endometrial diseases, particularly adenomatosis, may be related to hormonal disbalance either as hyperestrogeny or as hyperandrogeny. This abnormality is observed in cases with chronic anovulation, polycystic ovaries, hormone-active ovarian tumors [1, 2, 4]. Recent biological investigations of endometrial cancer suggest that, besides hormones, some other biologically active agents such as prostaglandins, polypeptide growth factors and systems of humoral and cellular immunity also contribute to pathogenesis of endometrial hyperplasia [6, 7, 11, 15, 17, 21].

The methods of treatment for endometrial hyperplasia applied to-day are not effective mainly due to insufficient knowledge of pathogenic mechanisms that underlie the disease. Therefore, it seems reasonable to develop new methods of therapy of persistent endometrial hyperplasias, in particular the precancer conditions, basing on the already known facts closely related to the pathogenesis, viz those involving antiestrogens.

The purpose of this investigation was to improve methods of treatment for endometrial adenomatosis in patients of reproductive age by administration of tamoxifen.

Materials and Methods. The study was performed in 51 women of reproductive age (mean 30.9 ± 0.97 years) with recurring endometrial hyperplasia and adenomatosis having a history of ineffective hormone-therapy with 17-OPC, progesterone and steroid gestagens. The control group consisted of 11 women of reproductive age (mean 28.6 ± 0.78 years) without endometrial hyperplasias or ovarian dysfunction.

The patients with endometrial adenomatosis received tamoxifen at 30 mg/day continuously during 3 mo. All the patients were evaluated for condition of the endometrium and cervical channel mucosa at baseline and 3 weeks after the drug was discontinued, the examination involved check hysteroscopy and differential diagnostic uterine curettage. Before onset of treatment with tamoxifen on day 5—7 of the cycle and 3 weeks after treatment discontinuation the patients underwent ultrasonic scan of small pelvic organs, hormonal evaluation including serum basal levels of luteinizing hormone (LH), folliclestimulating hormone (FSH), total

28,6±0,78 года) без гиперпластических процессов эндометрия и нарушений функции яичников.

Группе больных с аденоматозом эндометрия назначали тамоксифен в дозе 30 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес. У всех больных было изучено исходное состояние эндометрия и слизистой оболочки цервикального канала до лечения и спустя 3 нед после отмены препарата, когда производили контрольную гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание матки. До назначения тамоксифена на 5—7-й день цикла и через 3 нед после его отмены проводили ультразвуковое сканирование органов малого таза, гормональное обследование, включающее определение в сыворотке крови базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего эстрадиола (Е₂), тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина (или половых стероиды связывающего глобулина — ПССГ). Фракцию свободного Е₂ рассчитывали методом, предложенным W. Bartsch (1980) и R. Sodergard и соавт. (1982), а индекс свободных эстрогенов (ИСЭ) — по методу G. Carter и соавт. (1983). В образцах гиперплазированной ткани определяли содержание простагландинов серии Е (ПГЕ) после предварительной экстракции их из образцов тканей в кислой среде (рН 3,5—4,0) этилацетатом по методу E. Karmali и соавт. (1983) с последующим радиоиммунологическим определением наборами фирмы «Clinical Assays» (США).

Поскольку одним из основных этапов в реализации гормонального эффекта является связывание гормона со специфическим белком-рецептором в цитозольной фракции клеток-мишеней, определяли рецепторы эстрадиола-17β (РЭ) в ткани эндометрия до и после лечения.

Уровень РЭ в цитозольной фракции из образцов гиперплазированной ткани эндометрия определяли методом, основанным на осаждении гормонорецепторного комплекса протамином сульфатом и выражали в фемтомолях связанного с рецептором лиганда на 1 мг общего белка в пробе цитозоля. Гистероскопию производили гистероскопом фирмы "Storz" (Германия) с прямым 5-кратным увеличением. Морфологическое состояние эндометрия и эндоцервикса исследовали по методике, применяемой в Российском научно-исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии. Уровень гормонов (ЛГ, ФСГ, Е₂) в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов фирмы "CEA-IRE-Sorin" (Франция), концентрацию ПССГ — радиоиммунологическим методом с помощью наборов реактивов фирмы "Farnas Diagnostica" (Финляндия).

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов обследования больных позволил диагностировать у большинства из них (76,6%) нарушение жирового обмена. Средний показатель индекса массы тела составил 29,0±2,09 (норма 19—25). У 36 (70,5%) больных отмечен гирсутизм. У всех больных выявлены хроническая ановуляция, нарушения менструального цикла: по типу оли-

эстрадиол (Е₂), testosterone-estradiol binding globulin (or sex hormone binding globulin, SHBG). Е₂ free fraction was calculated according to the technique proposed by W. Bartsch (1980) and R. Sodergard et al. (1982), the free estrogen index (FEI) was determined by the method of G. Carter et al. (1983). Radioimmunologic assay of prostaglandins E (PGE) in hyperplastic tissue was performed using sets from the Clinical Assay (USA) after PGE preliminary extraction from tissue specimens in acid medium (pH 3.5—4.0) with ethylacetate by the technique of E. Karmali et al. (1983).

As hormone binding to specific receptor protein is a main stage in realization of the hormonal effect we determined estradiol-17β receptors (ER) in the cytosol fraction of endometrial target cells before and after treatment.

ER content in the cytosol fraction from endometrial hyperplastic tissue specimens was determined by a technique based on precipitation of the hormone-receptor complex with protamine sulfate and expressed in terms of femtomoles of receptor-bound ligand per mg total protein in the cytosol sample. The hysteroscopy was performed using a Storz (Germany) hysteroscope with direct 5-fold magnification. Morphologies of the endometrium and endocervix were studied by a technique adopted at the Russian Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Serum hormones (LH, FSH, E₂) were determined radioimmunologically using CEA-IRE-Sorin (France) sets, SHBG concentration was determined by radioimmunological assay with reagent sets from the Farnas Diagnostics (Finland).

Results and Discussion. The investigation resulted in diagnosis of fat exchange disturbance in most patients (76.6%). Mean body weight index was 29.0±2.09 (normal 19—25). Hirsutism was detected in 36 (70.5%) patients. All the patients had chronic anovulation, abnormal menstrual cycles: as oligomenorrhea in 14 (27.5%), oligomenorrhea alternating with metrorrhagia in 32 (62.7%), secondary amenorrhea in 5 (9.8%) cases. Primary infertility was found in 42 (82.4%), secondary infertility in 9 (17.6%) women. 29.4% (15/51) of the patients presented cystic changes of the ovaries as discovered by ultrasonic scan.

The analysis of the hormonal evaluation findings showed the following (table 1).

Although the difference in mean gonadotropic hormone levels was not significant, the ratio LH/FSH was more than 3 in 15 (29.4%) patients. Mean total E₂ level was 451.0±57.7 pmol/l and did not differ considerably from that in the control (420.3±32.3 pmol/l). There was a decrease in serum SHBG in 86.3% of the patients. Its mean level in the patient group was 41.4±3.1 nmol/l which is lower than in the control 60.5±5.3 nmol/l, the difference being statistically significant ($p<0.05$). There was also an increase in free estrogen fraction. Mean FEI was 1.1±0.38, i.e. about 2-fold higher than in the control (0.6±0.05). ER were detected in 83.3% of the cases with endometrial adenomatosis, their mean concentration being 139.1±12.4 fmol per mg protein. In the control group ER were present in the vast majority of the patients, but their mean concentration was significantly lower than in the patient group (93.7±7.5 fmol per mg protein, $p<0.05$). Together with increased fraction of free estrogen and ER the patients presented higher endometrial PGE content as compared to the controls.

There were two types of menstrual response to tamoxifen therapy, i.e. 24 (47.1%) patients did not have menstruations (group 1), in 27 (52.9%) cases it was regular or rare (group 2). Tamoxifen did not have any side effects.

After 3-months therapy with tamoxifen 46 (90.2%) patients presented complete regression of adenomatosis, 29 (56.9%) showed complete regression of adenomatosis and any form of endometrial hyperplasia. We considered these outcomes as complete response. Cases with regression of adenomatosis, but hyperplasia remaining were treated as incomplete response.

Таблица 1

Table 1

Исходные показатели гормонального статуса у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и в контроле
Hormonal status baseline values in patients with endometrial hyperplasia and in the control

Исследуемый параметр	Больные с аденоматозом эндометрия	Контрольная группа	<i>p</i>
ЛГ, МЕ/л LH, IU/l	15,1±2,1	11,1±1,7	>0,05
ФСГ, МЕ/л FSH, IU/l	10,6±1,9	7,9±2,0	>0,05
Е ₂ , пмоль/л Е ₂ , pmol/l	451,0±57,7	420,3±32,3	>0,05
ПССГ, нмоль/л SHBG, nmol/l	41,4±3,1	60,5±5,3	<0,05
ИСЭ FEI	1,1±0,13	0,6±0,05	<0,05
РЭ, фмоль на 1 мг белка ER, fmol per mg protein	139,1±12,4	93,7±7,5	<0,05
Parameter	Patients with endometrial adenomatosis	Control group	<i>p</i>

гоменореи у 14 (27,5%); олигоменореи, чередующейся с метроррагиями, у 32 (62,7%), вторичной аменореи у 5 (9,8%) больных. Первичное бесплодие имело место у 42 (82,4%), вторичное бесплодие — у 9 (17,6%) женщин. При ультразвуковом сканировании у 15 из 51 больной (29,4%) обнаружены кистозно измененные яичники.

При анализе результатов гормонального обследования выявлены следующие закономерности (табл. 1).

Несмотря на отсутствие достоверных различий в средних уровнях гонадотропных гормонов, у 15 (29,4%) больных индекс ЛГ/ФСГ был выше 3. Средний уровень общего E_2 составил $451,0 \pm 57,7$ пмоль/л и существенно не отличался от этого показателя в контроле ($420,3 \pm 32,3$ пмоль/л). Вместе с тем у 86,3% больных отмечено снижение концентрации ПССГ в сыворотке крови. Средний его уровень в группе больных составил $41,4 \pm 3,1$ нмоль/л, что достоверно ниже, чем в контрольной группе — $60,5 \pm 5,3$ нмоль/л ($p < 0,05$). Соответственно отмечалось повышение фракции свободных эстрогенов. Средний показатель ИСЭ составил $1,1 \pm 0,38$, что почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе ($0,6 \pm 0,05$). В образцах тканей эндометрия с явлениями аденоматоза в 83,3% наблюдений были обнаружены РЭ, а средняя их концентрация составила $139,1 \pm 12,4$ фмоль на 1 мг белка. В контрольной группе РЭ выявлены также у подавляющего большинства женщин, однако средняя их концентрация оказалась достоверно ниже ($93,7 \pm 7,5$ фмоль на 1 мг белка), чем в группе больных ($p < 0,05$). Одновременно с увеличением фракции свободных эстрогенов и РЭ отмечено повышение содержания ПГЕ в эндометрии больных женщин в отличие от тех же показателей в контрольной группе.

Полученные данные позволили предположить, что у большинства обследованных женщин с аденоматозом эндометрия имели место гиперэстрогения и, вероятно, эстрогензависимое развитие гиперпластического процесса в эндометрии. Эти данные послужили основанием для назначения антиэстрогена — тамоксифена (в непрерывном режиме в течение 3 мес) в лечении аденоматоза эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

На фоне лечения тамоксифеном отмечалось два типа менструальной реакции: у 24 (47,1%) больных менструация отсутствовала (1-я группа), у 27 (52,9%) была регулярной или редкой (2-я группа). Побочных эффектов препарата нами отмечено не было.

После 3-месячной терапии тамоксифеном исчезновение аденоматоза отмечалось у 46 (90,2%) женщин, исчезновение аденоматоза вместе с любой формой гиперпластического процесса эндометрия — у 29 (56,9%), что трактовалось нами как полный морфологический эффект. В случае исчезновения только аденоматоза при сохранении гиперпластического процесса эффект оценивали как неполный.

Анализ результатов гистологического исследования соскобов эндометрия после 3-месячной терапии тамоксифеном проводили отдельно в каждой условно выделенной группе (табл. 2). Так, в 1-й группе положительный эффект в виде исчезновения аденоматоза отмечался в 100% наблюдений. У 15 (62,5%) больных выявлялась атрофия эндометрия. У 2 — слизистая оболочка матки была неравномерной толщины с признаками секреторной трансформации, у 6 (25%) пациенток отмечалась очаговая гиперплазия эндометрия, у 1 больной после отмены тамоксифена наступила беременность. Таким образом, в данной группе больных полный эффект в виде нормализации состояния слизистой оболочки и отсутствия гиперпластического процесса наблюдался у 75% женщин.

Таблица 2

Table 2

Состояние эндометрия после 3-месячной терапии тамоксифеном
Endometrium condition after 3-month therapy with tamoxifen

Морфологическое состояние эндометрия	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Тонкая слизистая оболочка тела матки Thin uterine mucosa	15	62,5	—	—
Слизистая оболочка неравномерной толщины с признаками секреторной трансформации Unevenly thick mucosa with signs of secretory transformation	2	8,3	6	22,2
Слизистая оболочка в стадии пролиферации Mucosa in the proliferation stage	—	—	4	14,8
Очаговая гиперплазия эндометрия Endometrial hyperplasia foci	6	25,0	9	33,3
Гиперплазия с очаговым аденоматозом Hyperplasia with adenomatosis foci	—	—	4	14,8
Наступление беременности после отмены препарата Pregnancy after discontinuation of tamoxifen	1	4,2	1	3,8
Endometrial morphological condition	No.	%	No.	%
	Group 1		Group 2	

Analysis of results of the endometrial scrape histological study after 3-month therapy with tamoxifen was performed separately in each conventional group of the patients (table 2). There was a 100% percent positive response as complete regression of adenomatosis in group 1. 15 (62.5%) patients presented endometrial atrophy. In 2 cases the uterine mucosa was unevenly thick and showed signs of secretory transformation. There were also 6 (25%) patients with endometrial hyperplasia foci, 1 patient become pregnant after tamoxifen was discontinued. Thus, 75% of patients in group 1 showed complete response as normalisation of the mucosa and regression of hyperplasia.

In group 2 positive effect as complete regression of adenomatosis was observed in 23 (85.2%) patients. Response to treatment as regression of adenomatosis and of any form of endometrial hyperplasia was detected in 11 (40.7%) cases, which was approximately 2-fold less than in group 1. The histological study discovered no cases with endometrial atrophy, 4 (14.8%) cases with proliferation phase in the endometrium, 6 (22.2%) cases with mucosal secretory changes, 9 (33.3%) cases with focal endometrial hyperplasia and 3 (11.1%) cases with endometrial hyperplasia. Similarly to the previous group 1 patient became pregnant after the drug was discontinued.

The patients with incomplete morphological response (22, 43.1%) continued to receive tamoxifen therapy for 3 months more. Complete response was achieved in another 18 (35.3%) cases. There were only 3 cases with remaining endometrial hyperplasia and 1 case with focal adenomatosis. The patient was proposed to undergo surgery.

Thus, the analysis of results of endometrial scrape histology following long-term therapy with tamoxifen sug-

Во 2-й группе положительный эффект в виде исчезновения аденоматоза наблюдался у 23 (85,2%) больных. Эффект в виде исчезновения аденоматоза с любой формой гиперпластического процесса эндометрия наблюдался у 11 (40,7%) больных, что примерно в 2 раза реже, чем в 1-й группе. Как показал анализ результатов гистологического исследования соскобов, атрофии эндометрия не было отмечено ни у одной больной, у 4 (14,8%) пациенток в эндометрии была фаза пролиферации, у 6 (22,2%) — в слизистой оболочке отмечены секреторные изменения, у 9 (33,3%) — имела место очаговая гиперплазия эндометрия и у 3 (11,1%) — гиперплазия эндометрия. Как и в 1-й группе, после отмены препарата у 1 больной наступила беременность.

Больным с неполным морфологическим эффектом — 22 пациентки (43,1%) — терапия тамоксифеном была продолжена до 6 мес. Полный морфологический эффект наступил еще у 18 (35,3%) больных. Только у 3 больных осталась очаговая гиперплазия эндометрия и у 1 сохранился очаговый аденоматоз. Поэтому ей было предложено оперативное лечение.

Таким образом, проведенный анализ результатов гистологического исследования соскоба эндометрия после длительного приема тамоксифена позволяет считать, что наиболее благоприятные результаты лечения наблюдаются при отсутствии менструальной реакции на фоне приема препарата. Следовательно, отсутствие менструаций у этих пациенток может служить своеобразным прогностическим критерием эффективности проводимой терапии.

Сопоставление эффекта терапии тамоксифеном и результатов гормонального обследования позволило установить следующие закономерности.

Существенных изменений в базальных уровнях гонадотропных гормонов в сыворотке крови больных не было выявлено. При полном морфологическом эффекте через 3 мес терапии уровень общего E_2 также существенно не отличался от исходного его значения (соответственно $420,8 \pm 21,3$ и $412,8 \pm 18,8$ пмоль/л). Однако отмечены значительное повышение уровня ПССГ в сыворотке крови ($67,6 \pm 4,4$ нмоль/л) по сравнению с таковым до проведения терапии ($p < 0,05$) и снижение ИСЭ до $0,6 \pm 0,06$, что практически соответствует данным в контрольной группе.

Назначение тамоксифена в указанной дозе, вероятно, привело к полному блокированию РЭ (у всех больных, за исключением одной, РЭ после лечения не определялись). Уровни ПГЕ в образцах гиперплазированного эндометрия после лечения также снизились по сравнению с исходными его значениями почти в 2 раза и соответственно равнялись 5207 ± 327 и 9728 ± 483 пг на 1 г ткани ($p < 0,05$).

У больных с отсутствием или неполным эффектом терапии в отличие от больных 1-й группы не отмечалось увеличения уровня ПССГ на фоне лечения — соответственно $31,5 \pm 4,4$ и $36,8 \pm 6,4$ нмоль/л; $p < 0,05$. Уровень общего E_2 повысился у части больных после приема тамоксифена ($405,1 \pm 10,4$ пмоль/л до лечения и $808,0 \pm 25,3$ пмоль/л после лечения). При этом отмечалось транзиторное увеличение яичников в течение 10—16 дней.

Представленные в настоящем исследовании данные позволяют считать, что у большинства больных с аденоматозом эндометрия имело место эстрогензависимое развитие гиперпластического процесса. Подтверждением этому является то, что при отсутствии достоверных различий в уровнях общего E_2 как в контрольной группе, так и в группе больных с аденоматозом эндометрия в последней обнаружено достоверное повышение фракции свободных биологически активных эстрогенов, которые

суггест that treatment outcomes are the best in patients without menstrual response to the drug. Therefore, the absence of menses in these patients may be a prognostic criterion for efficacy of the therapy.

Comparison of efficacy of therapy with tamoxifen and results of the hormonal study showed the following regularities.

There were no significant changes in serum basal gonadotropic hormone levels. In cases of complete morphological response after 3-month therapy the level of total E_2 was practically the same as the baseline value (420.8 ± 21.3 and 412.8 ± 18.8 pmol/l, respectively). However there was a considerable increase in serum SHBG (67.6 ± 4.4 nmol/l) as compared to the baseline value ($p < 0.05$) and a decrease in FEI up to 0.6 ± 0.06 , which was similar to the results in the control group.

Administration of tamoxifen at the dose mentioned above seems to block completely ER (after treatment there were no ER in all, but one patients). PGE levels in hyperplastic endometrial specimens were also about 2-fold lower than the baseline ones (5207 ± 327 and 9728 ± 483 pg per gram tissue, $p < 0.05$).

Unlike group 1 the patients with no or incomplete response showed no rise in SHBG after treatment: 31.5 ± 4.4 vs 36.8 ± 6.4 nmol/l, $p < 0.05$. There was an increase in total E_2 in some of the patients after treatment (405.1 ± 10.4 pmol/l before treatment, 808.0 ± 25.3 pmol/l after treatment). Transitory augmentation of ovaries was observed during 10—16 days.

Our findings suggest that most patients with endometrial adenomatosis have estrogen-dependant hyperplasia. This is confirmed by the fact that though there were no significant differences in total E_2 content either in the controls or in the patients with endometrial adenomatosis, the patients presented significantly increased fraction of free biologically active estrogens able to penetrate target cells and exert biological action on the endometrium [11,13]. The increase in the free estrogen fraction may be due to the considerable fall in SHBG in patients with endometrial adenomatosis.

The considerable contribution of hyperestrogeny in development of endometrial adenomatosis is also proven by the high ER concentration in endometrial tissue found in most of the patients. The excessive estrogens bind readily to receptor proteins to stimulate hyperplasia, while the mechanism of normal growth and development of endometrial cells is disturbed due to the inadequate progesterone effect.

Our findings concerning increased PGE in endometrial tissue suggest their close relation to mechanisms of uterine hyperplasia, which is in agreement with results of other investigators [10,11,17,20]. Taking into account the above-mentioned changes in the patients' hormonal status we undertook an alternative therapy for endometrial adenomatosis with an antiestrogenic non-steroid drug tamoxifen. The 3-month treatment with tamoxifen was highly effective in the overwhelming majority of the cases with endometrial adenomatosis. The histological study of endometrial scrapes confirmed the high percentage of favorable response to the therapy and proved the marked blocking effect of tamoxifen at the level of endometrium that is an estrogen target site. This supposition is confirmed by the absence of ER in endometrial tissue after the repeated therapeutic cycle. The complete ER binding by tamoxifen prevents estrogens from stimulation of proliferation.

At the same time the comparison of treatment efficacy, sex steroid and SHBG levels allow the conclusion that

способны проникать в клетки-мишени и оказывать биологическое действие на эндометрий [11, 13]. Повышение фракции свободных эстрогенов может быть связано со значительным снижением концентрации ПССГ у пациенток с аденоматозом эндометрия.

О важной роли гиперэстрогении в развитии аденоматоза эндометрия свидетельствует также высокая концентрация РЭ в ткани эндометрия, выявленная у большинства обследованных больных, что, возможно, позволяет эстрогенам при активном связывании с белками-рецепторами стимулировать гиперпластические процессы, а в отсутствие адекватного влияния прогестерона механизм нормального роста и развития клеток эндометрия нарушается.

Полученные нами данные о повышенном содержании ПГЕ в ткани эндометрия позволяют высказать предположение об их тесной связи с механизмами развития гиперпластических процессов в матке, что подтверждается также результатами других исследователей [10, 11, 17, 20]. Учитывая вышеуказанные изменения в гормональном статусе пациенток, в качестве альтернативной терапии аденоматоза эндометрия был использован антиэстрогенный нестероидный препарат — тамоксифен. Нами выявлена высокая эффективность лечения тамоксифеном подавляющего большинства больных с аденоматозом эндометрия после 3-месячного его приема. Данные гистологического исследования соскоба эндометрия подтвердили высокий процент положительных результатов на фоне проводимой терапии и свидетельствуют о выраженном блокирующем действии тамоксифена на уровне органа-мишени эстрогенов — эндометрия. Это предположение подтверждается отсутствием РЭ в ткани эндометрия после проведенного курса терапии. Полное связывание РЭ тамоксифеном в свою очередь не позволяет эстрогенам стимулировать процессы пролиферации.

Вместе с тем сопоставление эффекта лечения, уровней половых стероидов и ПССГ позволяет заключить, что блокада пролиферативного эффекта эстрогенов может осуществляться не только на уровне РЭ эндометрия, но и путем связывания эстрогенов основным их транспортным белком крови — ПССГ, концентрация которого под влиянием тамоксифена увеличивается. В результате этого отмечается снижение свободных, биологически активных фракций эстрогенов, способных оказывать действие на клетки-мишени, в частности эндометрий.

По данным ряда авторов, известно, что E_2 стимулирует синтез простагландинов в железистых клетках эндометрия. Простагландины в свою очередь стимулируют аденилатциклазу и повышают содержание цАМФ, в физиологических условиях способствуют митозу клетки [20]. На основании полученных нами данных относительно снижения содержания ПГЕ в ткани эндометрия после курса терапии тамоксифеном можно предположить связь ПГЕ с патогенетическим механизмом развития гиперпластических процессов эндометрия.

Применение тамоксифена не во всех случаях вызвало положительный эффект. По-видимому, не у всех больных в развитии гиперпластического процесса эндометрия ведущая роль принадлежит гиперэстрогении. Важное значение в развитии гипер- и неопластических процессов эндометрия имеют также и другие биологически активные соединения, в частности местно продуцирующиеся полипептидные факторы роста [17, 23].

Таким образом, можно отметить, что применение тамоксифена в непрерывном режиме в течение 3 мес, а при необходимости в течение 6 мес, у подавляющего большинства больных, не поддающихся традиционной гор-

estrogens' proliferative effect may be blocked both at the level of endometrial ER and through binding of estrogens by their principal blood transport protein, i.e. SHBG, whose concentration is increasing under the action of tamoxifen. This leads to decrease in free biologically active estrogen fractions able to influence target cells, particularly endometrial ones.

As reported by some authors E_2 enhances prostaglandin synthesis in endometrial glandular cells. Prostaglandins in their turn stimulate adenylacetase and increase cAMP, promote cellular mitosis under physiological conditions [20]. Our findings concerning PGE decrease in endometrial tissue as a result of therapy with tamoxifen suggest PGE relation to the pathogenetic mechanism of endometrial hyperplasia.

Administration of tamoxifen did not have positive response in every case. It seems therefore that hyperestrogeny is not the only principal contributor to endometrial hyperplasia. There are some other biologically active compounds, in particular locally produced polypeptide growth factors, that play a significant part in endometrial hyper- and neoplasia development [17,23].

Thus, we may conclude, that continuous administration of tamoxifen for 3 months or 6 months if required leads to complete regression of endometrial adenomatosis and other types of hyperplasia in the overwhelming majority of the cases. The drug therapeutic effect was accompanied by changes in binding of estrogens to their receptors in the cytosol fraction, decrease in PGE in endometrial tissue specimens, rise in SHBG and reduction in serum biologically active free estrogens.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян П. Т. // *Вопр. онкол.* — 1991. — Т. 371, № 1. — С. 48—51.
2. Атаназова О. А. Восстановление репродуктивной функции у больных с ПКЛ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л., 1989.
4. Выхляева Е. М., Уварова Е. В., Саидова Н. В. // *Вопр. онкол.* — 1990. — № 6. — С. 683—688.
5. Савицкий Г. А. // Там же. — 1991. — Т. 37, № 2. — С. 179—184.
6. Bartsch W. // *Maturitas.* — 1980. — Vol. 2. — P. 109—118.
7. Berchick A., Soisson A. R., Olt G. I. // *Amer. J. Obstet. Clin.* — 1989. — Vol. 161. — P. 1247—1252.
8. Berry Y., Green B. I., Matheson D. S., Ewe G. // *Cancer clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 23. — P. 517—520.
9. Carter G., Rolland Sh., Alagband-Zaden J. et al. // *Ann. Clin. Biochem.* — 1983. — Vol. 20, № 2. — P. 262—263.
10. Caubel P., Blondon G., Foulkel H. et al. // *Rev. Bat.* — 1990. — Vol. 40(1). — P. 31—35.
11. Friedman C. Y., Kim M. N. // *Clin. Obstet. Gynec.* — 1985. — Vol. 28. — P. 645—663.
12. Eldering I. A., Nay M. G., Nosery L. M. // *G. Clin. Ecol. Met.* — 1990. — Vol. 71(3). — P. 596—605.
13. Lamson G., Oh Y., Rham H. et al. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 69(4). — P. 852—859.
14. Malarewicz A., Chrosziel M. // *Wiad Lek.* — 1988. — Vol. 41(6). — P. 368—372.
15. Pardridge W. M. // *Endocr. Rev.* — 1981. — № 2. — P. 103—123.
16. Ruf H., Conte M., Blanc B. et al. // *J. Gynec. Obstet. Rep.* — 1988. — Vol. 17(6). — P. 743—748.
17. Seppala M., Wahlstrom T., Julkunen M. et al. // *Pl. and Endometrium Roteins* / Ed. J. Tomoda et al. — New York, 1988. — P. 35—42.
18. Sielverberg S. G. // *Seminars Diagn. Path.* — 1988. Vol. 5(2). — P. 135—153.
19. Sodergard R., Backstrom T., Shanbhad V. // *J. Steroid. Biochem.* — 1982. — Vol. 16. — P. 801—810.
20. Speroff G., Glass R. H., Kase N. S. // *Clin. Gynec. Endocr.* — 1989. — Vol. 2. — P. 351—378.
21. Strowitzki T. M., Wimbauer D., Pfeiffer D. et al. // *Acta Endocr. (Kbh).* — 1989. — Vol. 120, Suppl. 1. — P. 236—240.

монотерапии, привело к исчезновению аденоматоза эндометрия и других видов гиперпластических процессов. Лечебный эффект препарата сопровождается изменением в связывании эстрогенов в цитозольной фракции с их рецепторами; снижением содержания ПГЕ в образцах тканей эндометрия; повышением уровня ПССГ и уменьшением биологически активной фракции свободных эстрогенов в сыворотке крови.

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616-62-006.6-085

К. М. Фигурин, Б. П. Матвеев, Б. В. Кудашев

СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

НИИ клинической онкологии

Неудовлетворительные результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря, причину которых многие исследователи видят в наличии микрометастазов к моменту выполнения операции, заставили искать новые терапевтические подходы. Значительного улучшения результатов лечения удалось достичь благодаря развитию и внедрению в клиническую практику в последние два десятилетия химиотерапевтического метода. В настоящее время стандартной химиотерапией при раке мочевого пузыря является комбинация из 3 или 4 препаратов, основанная, как правило, на использовании цисплатина и метотрексата. Суммарный «ответ» на лечение при этом наблюдается приблизительно у 70% больных, включая 30% полных регрессий [5, 7, 20, 22].

Наиболее широко применяются схемы химиотерапии: MVAC [14, 19, 20]; CMV [5, 12, 24]; CISCA [7, 8]; CAP [11, 18].

Материалы и методы. Системная химиотерапия препаратами метотрексат, винбластин, адриамицин, платидиам была проведена в ОНЦ РАМН 213 больным раком мочевого пузыря: мужчин — 193 (90,6%), женщин — 20 (9,4%). Средний возраст пациентов составлял 56 лет (31—79 лет). Не получали ранее лечения 167 человек, рецидивная опухоль была у 46 больных. У 197 пациентов химиотерапия рассматривалась как предоперационное (неоадьювантное), а у 16 — как самостоятельное лечение.

Задачей химиотерапии у больных, подлежащих оперативному лечению, являлось уменьшение объема опухоли и создание условий для абласического выполнения радикальной органосохраняющей операции.

Обследование, помимо общеклинических методов, включало цистоскопию, бимануальную пальпацию, ультразвуковую или компьютерную рентгеновскую томографию мочевого пузыря и органов таза, экскреторную урографию, цитологическое исследование мочи. У всех больных имелась цитологическая или гистологическая верификация диагноза: переходноклеточный рак.

При распределении больных по стадиям заболевания была использована клиническая классификация TNM, предложенная Международным противораковым союзом и дополненная ВОЗ и Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) (1989 г.).

Стадия T1NXM0 была у 44 (20,7%), T2NXM0 — у 76 (35,7%), T3NXM0 — у 77 (36,2%), T4NXM0 — у 2 (0,94%) больных; 14 пациентов имели метастазы в регионарные лимфатические узлы либо отдаленные метастазы. Среди 77 пациентов со стадией T3NXM0 у 57 диагностирована стадия T3a и у 20 — T3b.

Мы использовали следующую схему химиотерапии: метотрексат 20 мг/м² внутривенно, 1-й и 8-й дни; винбластин 4 мг/м² внутривенно, 1-й и 8-й дни; адриамицин 30 мг/м² внутривенно, 2-й день; цисплатин 100 мг/м² внутривенно, 2-й день. Интервал между курсами лечения составлял, как правило, 28 дней.

22. Surico N., Amedeo M. S., Givello T. et al. // Panninerva. — 1988. — Vol. 30(3). — P. 164—168.
23. Tabibzaden S., Kaffka K. L. // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 70. — P. 1000—1006.
24. Vitoratos N., Gregorion O. et al. // Int. J. Gynaec. Obstet. — 1991. — Vol. 34(2). — P. 157—161.

Поступила 22.08.93 / Submitted 22.08.93

K.M.Figurin, B.P.Matveyev, B.V.Kudashev

SYSTEMIC THERAPY FOR BLADDER CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Unsatisfactory results of surgery for bladder cancer, that in the opinion of many investigators are due to the presence of micrometastases at the time of surgery, necessitate the search for new therapeutic approaches. The treatment results have been improved considerably over the last two decades owing to development and clinical application of chemotherapy. At present standard chemotherapy schedules for cancer of the bladder consist of 3 or 4 drugs, as a rule including cisplatin and methotrexate. Response to such treatment reaches 70%, with 30% complete response [5, 7, 20, 22].

The most common chemotherapeutical schedules are MVAC [14, 19, 20], CMV [5, 12, 24], CISCA [7, 8], CAP [11, 18].

Materials and Methods. Systemic chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin, platidiam was given at the CRC RAMS to 213 patients with bladder cancer. There were 193 (90.6%) males and 20 (9.4%) females. Mean age 56 years (31—79 years). 167 patients were previously untreated, 46 patients had cancer recurrence. In 197 cases the chemotherapy was treated as preoperative (neoadjuvant) and in 16 cases as autonomous.

In the patients eligible for surgery the purpose of the chemotherapy was to reduce the tumor mass and to create conditions for ablative definitive bladder-salvage surgery.

The patients' examination, besides general clinical methods, included cystoscopy, bimanual palpation, ultrasonic or computered X-ray bladder and pelvis tomography, excretory urography, cytologic urinalysis. All the patients had transitional cell carcinoma verified cytologically or histologically.

The cases were staged according to the TNM classification, proposed by the International Union Against Cancer and supplemented by the WHO and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (1989).

There were 44 (20.7%) T1NXM0, 76 (35.7%) T2NXM0, 77 (36.2%) T3NXM0, 2 (0.94%) T4NXM0 cases. 14 patients had regional lymph node or distant metastases. Of the 77 patients with T3NXM0 cancer 57 had stage T3a and 20 stage T3b.

We used the following chemotherapy schedule: methotrexate 20 mg/m² intravenously days 1 and 8; vinblastine 4 mg/m² intravenously days 1 and 8; adriamycin 30 mg/m² intravenously day 2; cisplatin 100 mg/m² intravenously day 2. The intercycle interval was as a rule 28 days.

Treatment efficacy was assessed according to new proposals of the WHO in standardization of reporting results of cancer treatment [1].

Chemotherapy toxicity was evaluated according to recommendations of the WHO and UICC for reporting toxicity.

Statistical analysis of the results was performed by Kaplan-Meier, Longreng and chi-squared techniques.

Results and Discussion. 64 patients received 1, 102 patients 2, 40 patients 3, 7 patients 4 and more cycles of chemotherapy. The 213 patients received a total of 419 cycles of chemotherapy.