
СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЬЮВАНТНУЮ ТЕРАПИЮ ТАМОКСИФЕНОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Дмитриева, О.А. Пустотина, И.Н. Костин

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Медицинский факультет

Российский университет дружбы народов

ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В данной статье представлен обзор литературы, посвященный проблеме оптимизации диагностики заболеваний эндометрия у женщин, принимающих адьювантную терапию тамоксифеном после хирургического лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: тамоксифен, гиперпластические процессы эндометрия, рак молочной железы.

Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ). В России эта патология продолжает неуклонно расти, и занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения [7, 13—15, 26].

Возникновение злокачественной опухоли молочной железы обусловлено изменениями генома ее клеток под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. Наиболее значимыми из них являются: раннее менархе, поздние первые роды, возраст после 40 лет, наследуемые мутации генов BRCA1 и BRCA2, анамнестические данные другой онкологической патологии, а также курение и воздействие радиации [13, 14, 19, 26, 27, 29, 31, 33].

Под их влиянием происходит нарушение механизмов контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, в результате которого появляются опухолевые клетки с неконтролируемым ростом. Затем, под влиянием уже собственных стероидных гормонов организма — эстрогенов и прогестерона, стимулируется дальнейшая пролиферация опухолевых клеток, их рост и распространение [27, 29, 30].

В прогностическом плане наиболее значимо своевременное выявление начальных форм РМЖ. Современные методы диагностики РМЖ включают рентгенологическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез [4, 13, 15, 19, 20, 26—28, 31]. Одним из высокоинформативных методов является маммография. Ее массовое применение дало возможность выявления РМЖ на ранних стадиях, проведению своевременной и адекватной терапии, что в конечном итоге привело к значительному снижению смертности от этого заболевания [4, 17, 19, 20, 32].

Лечение РМЖ проводится путем радикального хирургического удаления первичного очага. Объем оперативного вмешательства зависит от стадии опухолевого процесса, морфологической структуры опухоли, наличия сопутствующих заболеваний, возраста и общего состояния пациентки [4, 8, 19, 26, 27, 29, 32].

После хирургического лечения как правило проводится адъювантная терапия, направленная на предупреждение рецидивирования опухолевого процесса [4, 14, 27]. На этом этапе применяется гормональная, химио- и биологическая терапия. Практические рекомендации по применению адъювантной терапии опубликованы экспертами National Comprehensive Cancer Network (NCCN) в 2006 г. и International Expert Consensus Panel (St. Gallen) — 2005 г. [11, 22].

Считается, что центральную роль в адъювантном лечении РМЖ играет гормональная терапия, потому что большинство опухолевых клеток является гормональнозависимыми, так как содержат рецепторы эстрогенов и прогестерона [19, 26, 27]. Опухоль считается потенциально гормональночувствительной, если хотя бы 1% клеток по данным иммуногистохимического исследования содержит рецепторы к стероидным гормонам [27, 32]. У пациенток, не имеющих стероидных рецепторов в опухолевой ткани, эффективность гормональной терапии очень низкая и составляет около 10% [4, 27].

Препаратом первой линии в лечении гормональночувствительного РМЖ является тамоксифен. Тамоксифен — это селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, обладающий как антагонистическими, так и агонистическими свойствами [4, 10, 27, 32].

Механизм действия препарата обусловлен конкурентным ингибированием специфических рецепторов эстрогенов, находящихся на поверхности опухолевых клеток [4, 10, 27, 32]. Полагают, что эстрогенное действие препарата связано с повышением транскрипции фактора ангиогенеза опухоли TAF-1, в то время как в результате антиэстрогенного действия активация TAF-2 не происходит, следовательно восприимчивость клеток к TAF-1 или TAF-2 и обуславливает анти- или проэстрогенное действие препарата [2].

По данным проведенных за 15 лет рандомизированных исследований, адъювантное применение тамоксифена привело к снижению частоты рецидивов РМЖ и летальности от этого заболевания на 41% и 34%, соответственно, по сравнению с контрольной группой, не получавшей данный препарат [9, 27].

В то же время наряду с положительным влиянием тамоксифен имеет и ряд побочных эффектов, обусловленных в первую очередь его эстрогеноподобным действием. Одним из наиболее значимых осложнений тамоксифена является его воздействие на эндометрий, наиболее выраженное у пациенток в постменопаузе. Так, в исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1, опубликованном в 2005 г. [9], сообщается о статистически значимом повышении риска развития инвазивного рака эндометрия (ОР 3,28, 95% ДИ 1,87—6,03), а также увеличении случаев гиперплазии эндометрия по сравнению с женщинами, не получавшими тамоксифен, как очаговой (28% и 5%, соответственно), так и диффузной (18% и 4%, соответственно) [9].

При проведении гистероскопии и биопсии эндометрия у 414 женщин через 6 месяцев после хирургического лечения РМЖ частота гиперпластических процессов эндометрия у пациенток, получавших в качестве адъювантной терапии 20 мг тамоксифена ежедневно, составила 46%, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 8% [23].

Поэтому на сегодняшний день остается актуальным вопрос о динамическом наблюдении состояния эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен. С этой целью проводится трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ-УЗИ), при необходимости — аспирационная биопсия эндометрия, гистероскопия, выскабливание слизистой полости матки. Также высокоинформативным методом является МРТ органов малого таза, позволяющее визуализировать не только толщину эндометрия, но и его структурные изменения: кисты, очаговые образования, степень инвазии аденокарцином в мышечный слой. Но ввиду высокой стоимости метода применение его в широкой практике ограничено [25, 29].

Самым доступным, неинвазивным, легко выполнимым методом исследования является визуализация эндометрия при помощи ТВ-УЗИ. Оно позволяет оценить форму внутреннего слоя матки, его толщину, границы с миометрием, структуру и эхогенность [5, 7]. При этом информативная ценность метода очень высокая: выявленная при УЗИ патология эндометрия совпадает с данными гистологического исследования в 87% случаев. Нормальная ультразвуковая картина позволяет исключить патологию эндометрия в 94% случаев, при этом специфичность метода составляет 89% [14].

Как известно, в постменопаузе у здоровых женщин происходят иволютивные процессы в репродуктивных органах, характеризующиеся снижением функции и размеров яичников, уменьшением размеров матки, истончением эндометрия, который при УЗИ представляется гиперэхогенной линейной структурой, толщиной не более 5 мм [5, 7, 12].

Увеличение толщины эндометрия у постменопаузальных женщин нередко связано с развитием злокачественного заболевания в матке, поэтому всегда вызывает высокую онкологическую настороженность у врача [5, 6].

У женщин, длительно принимающих тамоксифен, также может выявляться утолщение внутреннего слоя матки, однако, как показывает сравнительный анализ данных ТВ-УЗИ и гистероскопии с данными гистологического исследования эндометрия, далеко не всегда это является признаком гиперпластических процессов эндометрия, в том числе злокачественных. Так, D. Marchesoni и соавт. при выполнении гистероскопии женщинам, принимающим тамоксифен и имеющим по данным ТВ-УЗИ М-эхо более 5 мм, наоборот выявили атрофичный эндометрий в 79,5% случаев [21].

Другие авторы также указывают на то, что почти в половине случаев при утолщении эндометрия по данным ТВ-УЗИ на фоне приема тамоксифена при гистологическом исследовании патология эндометрия отсутствует [16, 18].

Для повышения специфичности ТВ-УЗИ у женщин, принимающих антиэстрогенные препараты, рекомендуют дополнительно использовать доплеровское сканирование маточных сосудов [3]. Но значимость данного метода оказалась высокой только при наличии очаговой гиперплазии эндометрия, как правило, имеющей доброкачественный характер [3].

Как показывают данные литературы, одной из основных причин гипердиагностики гиперпластических процессов эндометрия при проведении ТВ-УЗИ, и как следствие, необоснованности хирургических вмешательств, является не-

дооценка структуры внутреннего слоя матки [1, 5, 24]. У 33 из 89 женщин постменопаузального периода, принимающих тамоксифен, при ТВ-УЗИ было выявлено утолщение эндометрия более 8 мм. При гистероскопическом исследовании у 18 из них были обнаружены полипы эндометрия, а у 15 — гиперпластические изменения эндометрия отсутствовали. Гистологическое исследование также не выявило признаков злокачественного заболевания, во всех образцах ткани эндометрия выявлялась простая гиперплазия стромы, при этом железистый компонент оставался атрофичным [24].

По мнению некоторых исследователей, очень важно при ТВ-УЗИ определять не только толщину внутреннего слоя матки, но и его структуру [1, 11]. У многих женщин, принимающих тамоксифен в постменопаузальном периоде, эхографическая картина эндометрия бывает представлена неоднородной структурой, с наличием большого количества полостей в виде «швейцарского сыра» [11]. При гистологическом исследовании соскоба эндометрия в этих случаях обнаруживается только кистозная атрофия, а признаки злокачественного заболевания, как правило, отсутствуют [1, 13]. Поэтому проведение хирургического выскабливания стенок полости матки у таких женщин не показано.

Таким образом все вышесказанное диктует необходимость продолжения клинических исследований для решения проблемы оптимизации диагностики заболеваний эндометрия у женщин, перенесших хирургическое лечение по поводу РМЖ и получающих адъювантную гормональную терапию тамоксифеном. Ввиду высокой онкологической настороженности у таких женщин и в то же время частых диагностических ошибок при проведении ТВ-УЗИ необходима выработка дополнительных научно обоснованных критериев для проведения им оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ascher S.M., Imaoka I., Lage J.M.* Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging // *Radiology*. — 2000. — V. 214. — № 1. — P. 29—38.
- [2] *Barakat R.R., Gilewski T.A., Almadrones L. et al.* Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — V. 15. — № 18. — P. 3459—3463.
- [3] *Bezircioglu I., Baloglu A., Tarhan M.O., Oziz E., Yigit S., Eur J. Gynaecol Oncol.* — 2012. — 33(3). — P. 295—9.
- [4] *Breast Cancer: Tr. from English / Ed. U.I. Chen, E. Uordidli, Ed. AT series Skarin.* — M. LLC “Reed Elsider”, 2009.
- [5] *Bulanov M.N.* Ultrasonic gynecology. — M.: Vidar, 2010. — T. 1.
- [6] *Davydov M., Axel E.* Statistics of cancer in Russia and the CIS // *Journal Cancer Research Center Blokhin.* — 2008. — № 19.
- [7] *Demidov V., Gus A.I.* Ultrasound diagnosis of hyperplastic and neoplastic processes of the endometrium // *Clinical guidelines for ultrasound diagnosis.* — Vol. 3.
- [8] *Drug formulary in obstetrics and gynecology / Edited. V.E. Radzinsky.* — Moscow: GEOTAR-Media, 2011. — P. 550—555.
- [9] *Earli Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet.* — 2005. — 353(9472). — P. 1687—1717.

- [10] Endocrine therapy of early breast cancer / V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan. — Moscow: MEDpress-Inform, 2011. — P. 19—26.
- [11] Fisher B., Constantino J.P. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study // J Natl Cancer Inst. — 2005. — 97 (22).
- [12] Goldhirsch A., Glick J.H. et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005 // Ann Oncol. — 2005. — 16 (10). — P. 1569—1583.
- [13] Gynecology: national guidance / Ed. V.I. Kulakov, I.B. Manukhina, G.M. Savelevoj. — Moscow: GEOTAR-Media, 2011.
- [14] Gus A.I. Modern principles of ultrasound, clinical and laboratory diagnosis of polycystic ovary syndrome (review) / A.I. Gus, V.N. Serov, T. Nazarenko et al. // Gynecology. — 2002. — Vol. 4. — № 2. — P. 23—26.
- [15] Healthcare in Russia. 2011. Stat. sb. / Rosstat. — M., 2011.
- [16] Kedar R.P., Bourne T.H., Powles T.J. et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial // Lancet. — 1994. — V. 343. — P. 1318—1321.
- [17] Kreienberg R., Kopp I., Albert U. Interdisciplinary S3 Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Follow-up Care of Breast Cancer 1st updated version 2008.
- [18] Liedman R., Andolf E. et al. Disaccordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen // Antecancer Res. — 2000. — V. 20 — № 6C. — P. 4889—4891.
- [19] Mammalogy: national guidance / Ed. V.P. Kharchenko, N. Rozhkovoy. — ed.2th, rev. and ad. — M.: GEOTAR-Media, 2009.
- [20] Mammary glands and gynecological diseases / Ed. V.E. Radzinskogo. — Mediabyuro Press Status, 2010.
- [21] Marchesoni D., Driul L., Fabiani G. et al. Endometrial histologic changes in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen // Ant. J. Gynaecol. Obstet — 2001. — V. 75. — № 3. — P. 257—262.
- [22] NCCN guidelines available from // www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/brest.pdf [accessed 25 September 2006].
- [23] NCCN clinical practice guidelines in oncology // Breast Cancer Res. Treat. — 2008. — Jan. 28. — Vol. 2.
- [24] Neis K.J., Brandner P., Schlenker M. Tamoxifen-induced hyperplasia of the endometrium // Contrib. Gynecol. Obstet. — 2000. — V. 20. — P. 60—68.
- [25] Novikova E.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Precancer and early endometrial cancer in women of reproductive age. — Moscow: LLC “Medical informative agency”, 2005.
- [26] Practical mammalogy / Under. ed. M.I. Davydov and V.P. Letyagina. — M.: Practical Medicine, 2007.
- [27] Pak D.D., Rasskazova E.A., Ermoschenkova M. Breast cancer. — M.: Triada-X, 2010.
- [28] Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast Cancer Screening // Practical Oncology. — 2010. — T. 11. — № 2. — P. 60—65.
- [29] Semiglazov V.V., Topuzov E.E. Breast cancer / Ed. Semiglazova V.F. — Moscow: MEDpress Inform. 2009.
- [30] Taponeco F., Curcio C., Fasciani A. et al. Indication of hysteroscopy in tamoxifen treated breast cancer patients // J. Exp. Clin. Cancer Res. — 2002. — V. 21. — № 1. — P. 37—43.
- [31] Tarutinov V.I. Breast: cancer and precancerous diseases. — “Book plus”, 2009.
- [32] The Association of Oncologists in Russia. Clinical protocols of diagnosis and treatment of cancer // Breast cancer. — 2012. — Section 9.
- [33] Vysotskaya I.V., Letyagin V.P. Non malignant breast disease. — 2013. — P. 21—27.

THE ENDOMETRIUM IN WOMEN RECEIVING ADJUVANT TAMOXIFEN THERAPY AFTER SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

E.V. Dmitrieva, O.A. Pustotina, I.N. Kostin

Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course

Peoples' Friendship University of Russia

Miklukho-Maklay str., 8, Moscow, Russia, 117198

This article reviews the literature on the problem of optimizing the diagnosis of endometrial disease in women receiving adjuvant treatment with tamoxifen after surgery for breast cancer.

Key words: tamoxifen, endometrial hyperplasia, breast cancer.