

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Чекалова, Е.Е. Махова, М.А. Шабанов, В.В. Брюзгин, М.Н. Колпакова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

В течение последних десятилетий отмечается постепенный, но неуклонный рост заболеваемости гормонозависимыми опухолями органов репродуктивной системы, рак молочной железы (РМЖ) остается ведущим онкологическим заболеванием женского населения высокоразвитых стран [2]. Еще около 100 лет назад было показано, что у некоторой популяции больных РМЖ опухоль является гормонально зависимой. К настоящему времени изучены различные пути прекращения гормонального влияния на опухолевые клетки молочной железы. Наличие в клетках опухоли эстрогеновых и прогестероновых рецепторов позволяет более четко очертить группу пациенток, которым показана антиэстрогенотерапия. К этой группе могут относиться женщины, не только находящиеся в состоянии постменопаузы, но и пациентки репродуктивного возраста.

В настоящее время для гормонотерапии РМЖ широко используется антиэстроген – тамоксифен, являющийся «золотым стандартом» адъювантной гормонотерапии. Длительное, до 2–5 лет, воздействие тамоксифеном улучшает прогноз опухолевого процесса в молочной железе, увеличивает выживаемость пациенток, уменьшается число рецидивов заболевания и частота возникновения рака в противоположной молочной железе. Однако тамоксифен при длительном применении вызывает пролиферативные изменения в эндометрии и, по данным ряда исследователей, является основным фактором гормоноиндуцированного рака эндометрия [3]. Поэтому возникает необходимость более тщательного изучения изменений в эндометрии для формирования оптимальной лечебно-диагностической тактики.

За период с 2001 по 2006 г. в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН обследовано 4000 больных РМЖ. Из них 49 % – первично обратившихся, 51 % – находящихся под наблюдением длительно от 6 мес до 10 лет. Средний возраст пациенток составил $52,8 \pm 1,7$ года, практически половина из них была в возрасте от 40 до 63 лет, в состоянии постменопаузы находились более 50 % женщин. У большинства па-

циенток установлена I–II стадия заболевания (17,8 % и 53 % соответственно), III–IV стадия – в 28,5 % наблюдений. Морфологическая верификация диагноза РМЖ получена у всех больных. В числе гистологических вариантов преобладал инфильтративный протоковый РМЖ (62,5 %), на долю инфильтративного долькового рака пришлось 25 %; в 4,1 % диагностирован тубулярный рак; в 4,1 % – крупноальвеолярный и медулярный. Рецепторы прогестерона содержали 44 % опухолей молочной железы, эстрогенов – 56 %. Первично-множественные новообразования были диагностированы у 21,9 % женщин, при этом метастатические – у 5,6 %, синхронные – у 1,8 %. В 10,7 % случаев – опухоли гениталий (рак шейки матки, маточной трубы, яичников, эндометрия), в 11,2 % наблюдений – злокачественные опухоли других локализаций и лимфопролиферативные заболевания.

Первичное лечение в РОНЦ получали 83 % пациенток, по месту жительства – 17 %. Комплексное лечение проведено 23 % больным, комбинированное – 42,3 %, оперативное – 34,6 %. Лечение антиэстрогенными препаратами (тамоксифен) или ингибиторами ароматазы (аримидекс, фемара) получали 54,5 % больных. В 23 % наблюдений была произведена надвлагалищная ампутация матки с придатками, в 14,1 % – экстирпация матки с придатками; у 11 % – овариэктомия, 17 % имели в анамнезе операцию по поводу заболеваний гениталий.

Ультразвуковое исследование осуществляли по стандартной методике на аппаратах «Versa pro» и «Adara» (Simens) и «Aplio» (Toshiba). В обследование женщин, как правило, было включено несколько органов: щитовидная железа, молочные железы с регионарными областями, область послеоперационного рубца, печень, внутренние гениталии. В настоящей работе нами проанализированы данные ультразвуковой томографии (УЗТ) внутренних гениталий, которые были сопоставлены с результатами цитологического исследования эндометриальных аспиратов, гистологического исследования материала, полученного при выскабливании полости матки или другой операции.

Большую часть наших наблюдений составили пациентки, находящиеся под мониторингом после первичного лечения в РОНЦ. Самой распространенной патологией среди них были доброкачественные процессы внутренних гениталий – множественная миома матки (24,6 %), аденомиоз (15 %), сочетание миомы матки и аденомиоза (20,4 %), киста яичника (9,7 %), хронический сальпингоофорит (19,3 %), гиперплазия эндометрия (16,5 %), полип эндометрия (6,3 %). Вместе с тем у 10,7 % больных комплексное обследование позволило выявить злокачественную патологию – рак яичников (3,1 %), шейки матки (2,3 %), маточной трубы (1,2 %), эндометрия (2,8 %), саркома матки (1,3 %). В большинстве наблюдений это были метастатические опухоли, при этом интервал от лечения РМЖ до диагностики второй опухоли составил от двух до девяти лет. Приоритетное значение на первом этапе выявления этих новообразований, за исключением рака шейки матки, имела эхография. Нами была отмечена некая особенность: немалую долю составили неоплазии I–II стадии заболевания. Объяснением этому, возможно, могут служить лишь субъективные факторы, такие как повышенная онкологическая настороженность пациенток после перенесенного ранее лечения,

а также проводимый врачами активный мониторинг. Приведем клиническое наблюдение.

Больная Ю., 53 лет. Из анамнеза: за два года до обращения в онкоцентр получила комбинированное лечение по поводу РМЖ по месту жительства. Там же была обследована в связи с появившимися кровянистыми выделениями на фоне постменопаузы. При ультразвуковом исследовании внутренних гениталий было обнаружено утолщение срединных маточных структур до 12 мм, что указывало на наличие гиперпластических изменений в эндометрии (рис. 1). При гистологическом исследовании материала, полученного при выскабливании полости матки, выявили умереннодифференцированную аденокарциному. При обследовании в РОНЦ, после раздельного диагностического выскабливания (РДВ) по данным ультразвуковой томографии: матка не увеличена, с единичным интерстициальным миоматозным узлом диаметром 10 мм, типичной структуры, эндометрий не утолщен – 2 мм, контур полости матки не деформирован; структура левого яичника изменена – кистозно-солидное образование размерами 56х45 мм, правый яичник не изменен. Заключение: подозрение на опухоль яичника (нельзя исключить метастатическое поражение) (рис. 2). В отделении онкогинекологии РОНЦ произведена экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. Диагноз при выписке из РОНЦ: рак молочной железы $T_1N_0M_0$, рак эндометрия $T_{1a}N_0M_0$, рак яичников $T_{1a}N_0M_0$.

Приведенный клинический пример убедительно показывает важность активного наблюдения за боль-

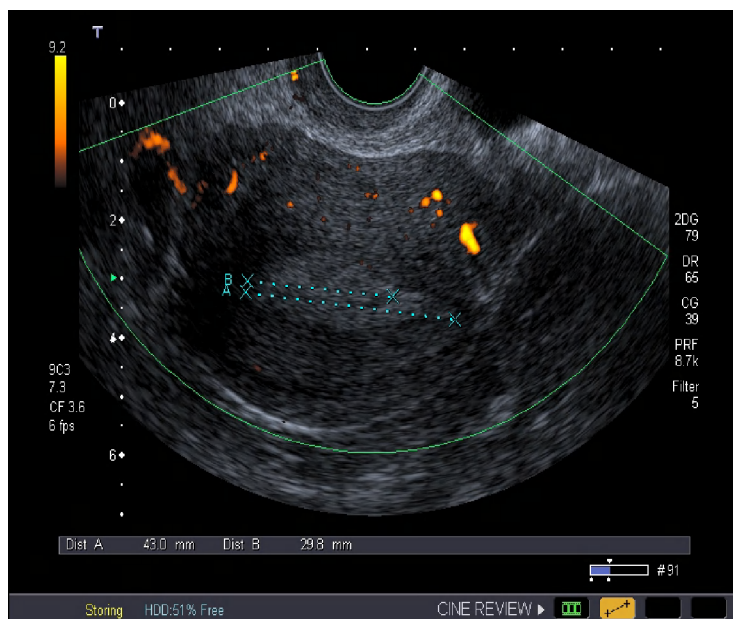


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма матки, выполненная в поперечной плоскости. Определяется утолщение эндометрия (рак эндометрия с учетом гистологического заключения)

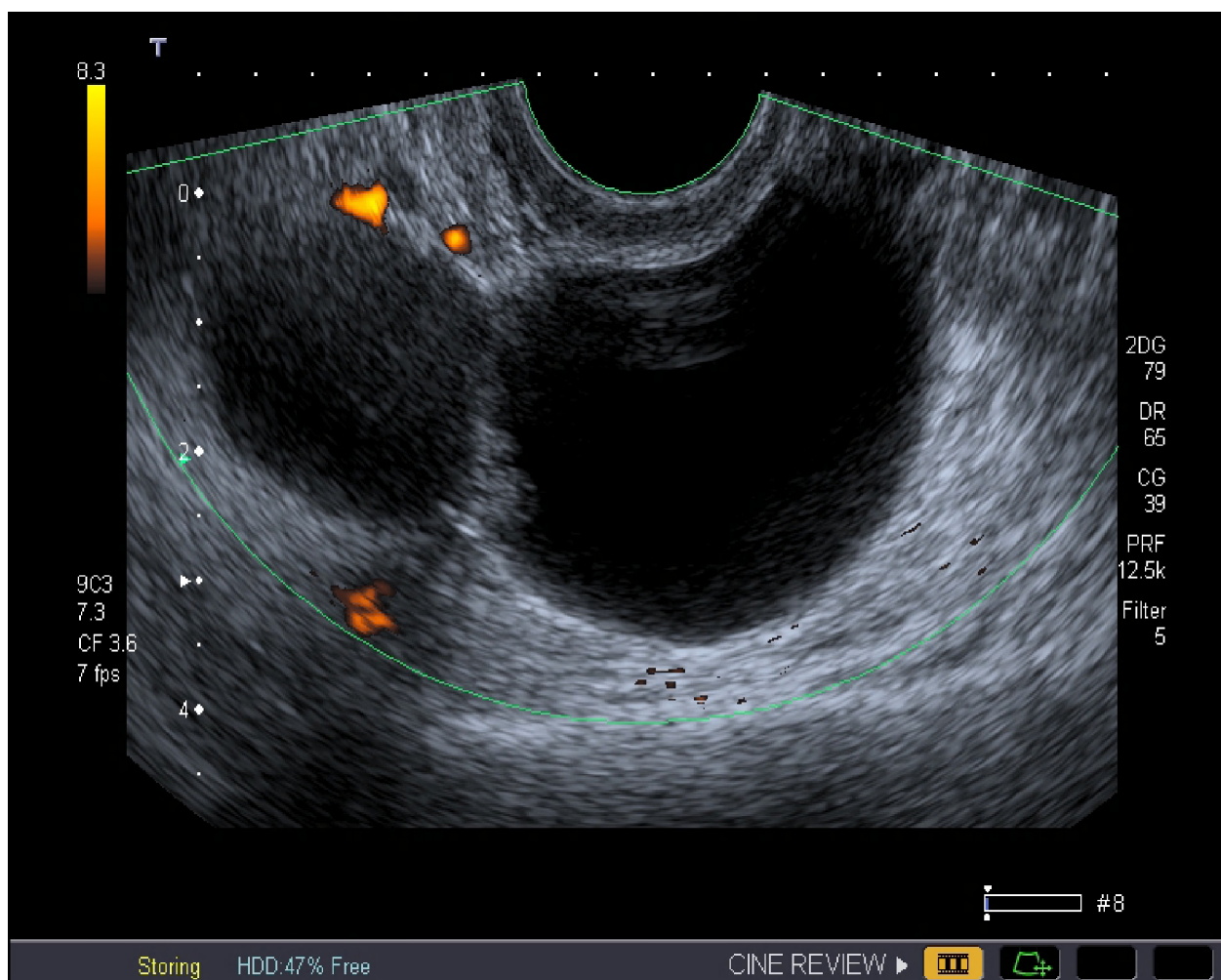


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма яичника, выполненная в продольной плоскости. Определяется опухоль яичника

ными РМЖ с использованием вполне доступных широкому кругу населения диагностических тестов. Подобного рода мониторинг позволяет выявить злокачественную опухоль на ранней стадии, когда прогноз заболевания значительно лучше.

Особого внимания заслуживают вопросы, касающиеся диагностики рака эндометрия. Применение клинического, цитологического и эхографического исследования позволило нам в 2,8 % наблюдений выявить рак эндометрия (РЭ), причем диагностирован он был через 2–3 года после РМЖ. Короткий интер-

вал между клиническим проявлением РМЖ (первая опухоль) и РЭ позволяет предположить, что ко времени обнаружения первой опухоли нередко синхронно существует вторая, уже доступная для углубленной диагностики.

Такой короткий интервал между проявлением двух гормонозависимых опухолей вполне может служить подтверждением общности их патогенеза [1]. Ультразвуковая томография не выявила каких-либо индивидуальных особенностей в указанной группе больных, за исключением ранних стадий, для которых

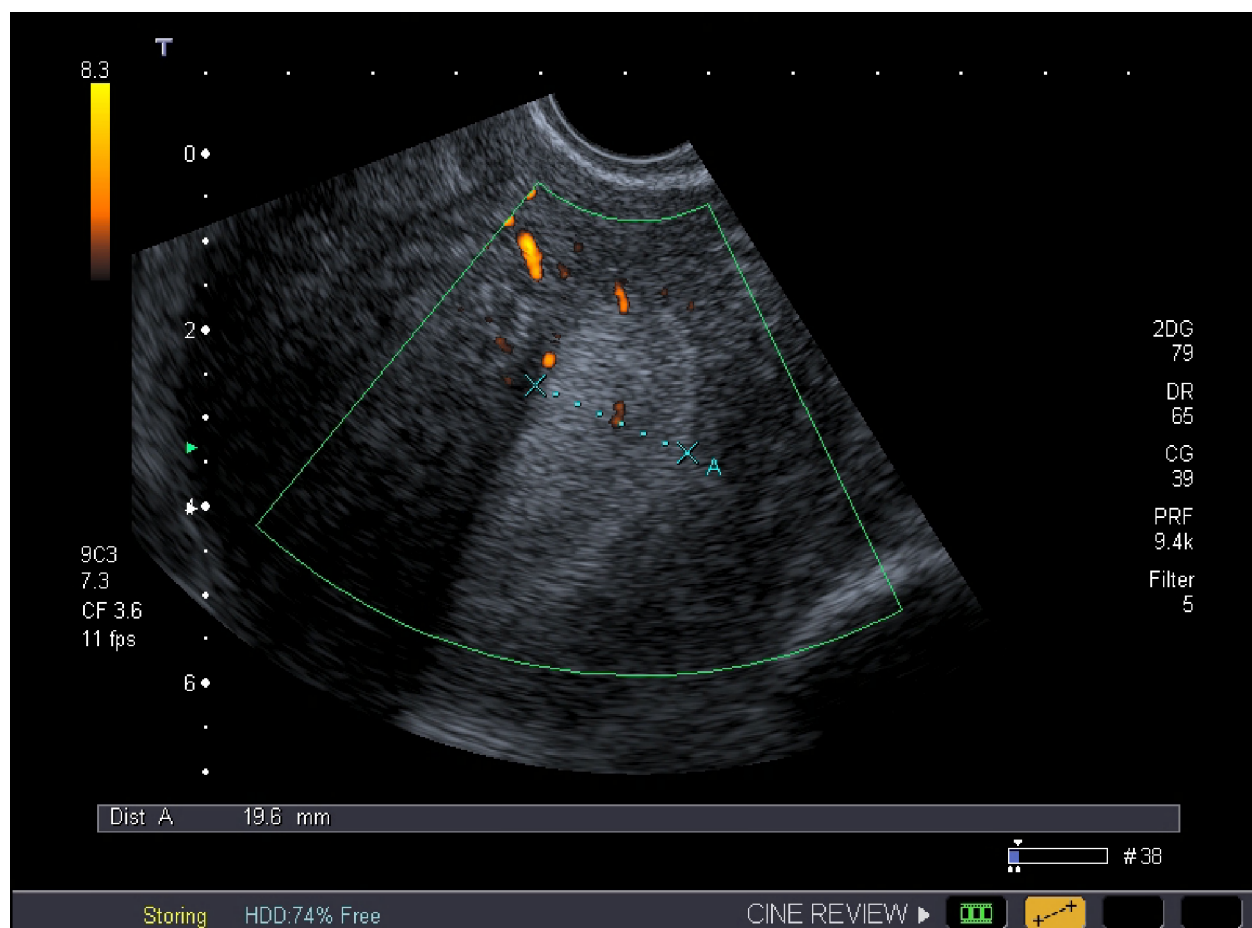


Рис. 3. Ультразвуковая томограмма матки, выполненная в продольной плоскости. Определяется диффузное равномерное увеличение толщины эндометрия

характерно диффузное равномерное увеличение толщины эндометрия (ТЭ) до 1,2–2,2 см (особенно на фоне постменопаузы) (рис. 3). В одном наблюдении визуализировался полип (рис. 4) в полости матки на фоне атрофичного эндометрия, при его гистологическом исследовании были обнаружены фокусы аденокарциномы. На имевшемся в нашем распоряжении материале не обнаружено под влиянием тамоксифена достоверного повышения частоты РЭ, в то же время отмечено пролиферативное влияние на эндометрий у больных РМЖ. Трудности, возникающие при интерпретации ультразвуковых данных, полученных при обследовании женщин, принимающих тамоксифен,

до сих пор нередко являются предметом дискуссий. Дешевым, доступным методом скрининга патологии эндометрия в данном случае является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза высокочастотными влагалищными датчиками.

Среди изменений со стороны эндометрия под влиянием тамоксифена чаще всего встречается гиперплазия эндометрия, диагностируемая только по данным УЗТ, при этом никакой патологии со стороны эндометрия при гистологическом исследовании не обнаруживается. В нашем исследовании признаки гиперплазии эндометрия визуализировались в 56 % наблюдений, при этом большая их часть пришлась на

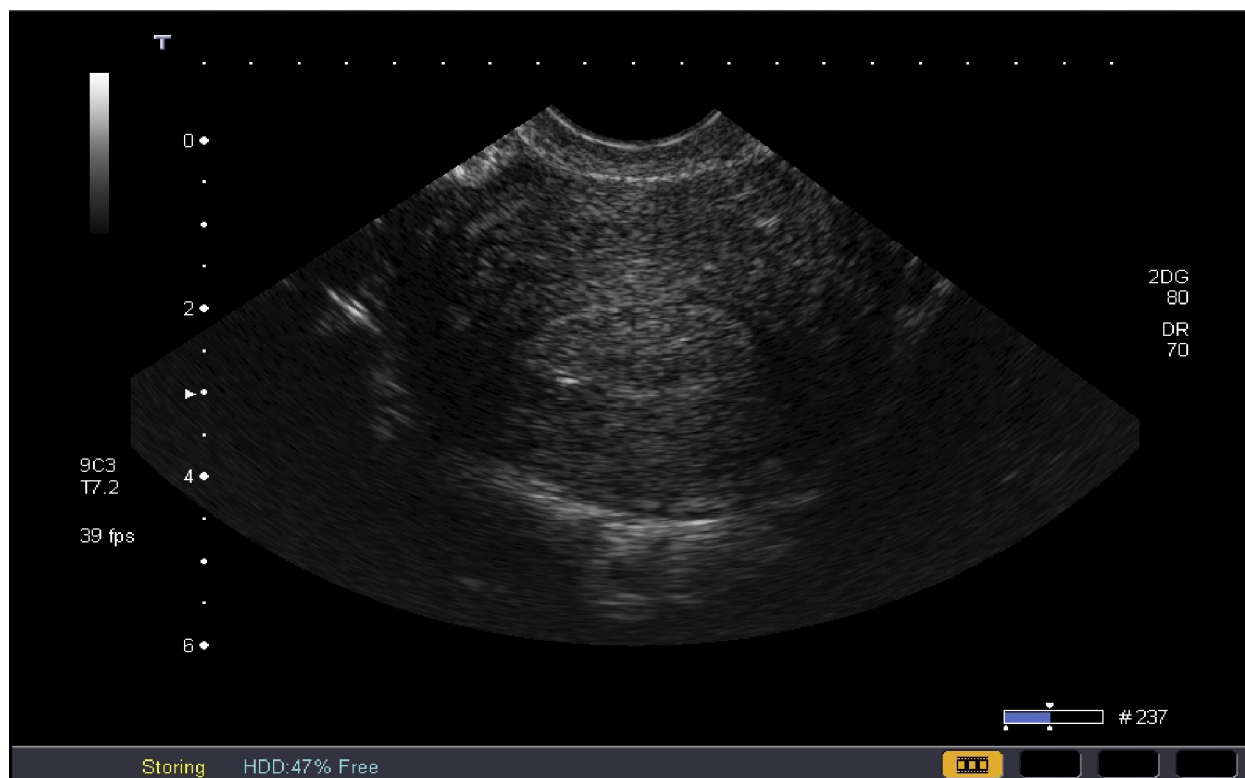


Рис. 4. УЗ-томограмма матки, выполненная в поперечной плоскости. Определяется полип эндометрия

долю ложноположительных заключений. Так называемая ложноположительная гиперплазия эндометрия встречалась почти у каждой третьей женщины (31,3 %), находящейся в периоде постменопаузы.

Ультразвуковая картина изменений эпителия матки при длительном приеме тамоксифена имеет ряд особенностей: гетерогенность структуры; множественные анэхогенные кистозные включения разного диаметра; срединные маточные структуры утолщены в сравнении с нормой в постменопаузе. Нами было отмечено, что на фоне приема тамоксифена ТЭ может возрастать от атрофического (1–2 мм) (рис. 5) до 8–10–15 мм (рис. 6). Подобного рода «трансформация» эндометрия происходила после 6–30 мес лечения и могла оставаться далее без изменений. При этом большинство пациенток не предъявляли каких-либо жалоб. В 16,5 % наблюдений при гистологическом исследовании была подтверждена железисто-кистоз-

ная гиперплазия эндометрия, у 6,3 % больных – железисто-фиброзный полип. Большинство эндометриальных полипов встречаются на фоне простой эндометриальной гиперплазии; тем не менее близлежащий эндометрий может быть также и атрофичным (рис. 7а, б). Микроскопически полип характеризуется фрагментарной перигландулярной конденсацией стромальных клеток, пролиферативной активностью эпителиальных и стромальных клеток и смешанной эпителиальной метаплазией, включая сквамозную, трубную и муцинозную метаплазию (рис. 7в, г). Нехарактерно, чтобы эти три микроскопических признака сосуществовали в одном полипе у женщин, не принимающих тамоксифен.

Как было уже сказано, в большинстве наблюдений ультразвуковые заключения оказались ложноположительными, при этом гистологическое исследование материала, полученного при выскабливании по-

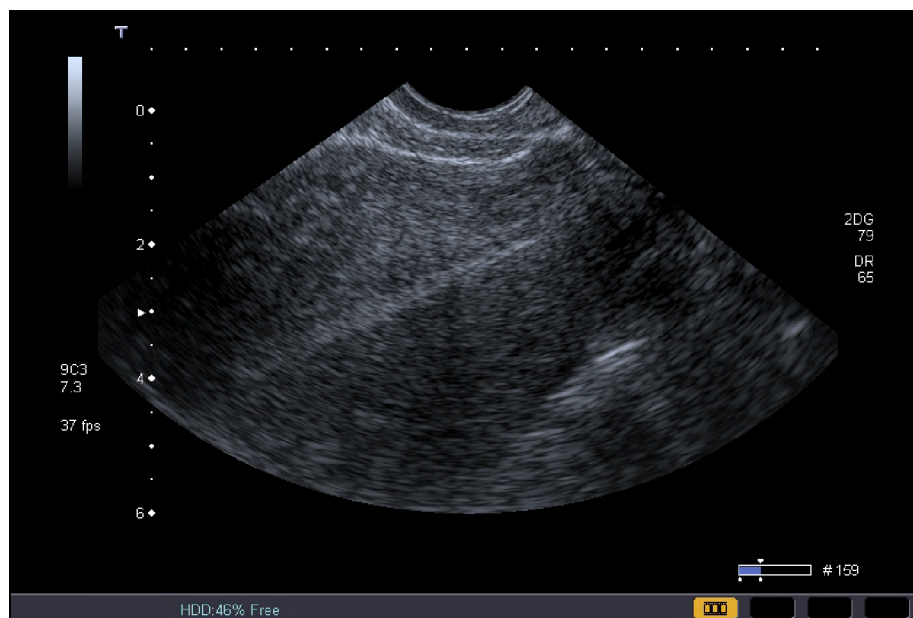


Рис. 5. УЗ-томограмма матки, выполненная в продольной плоскости. Определяется атрофичный эндометрий

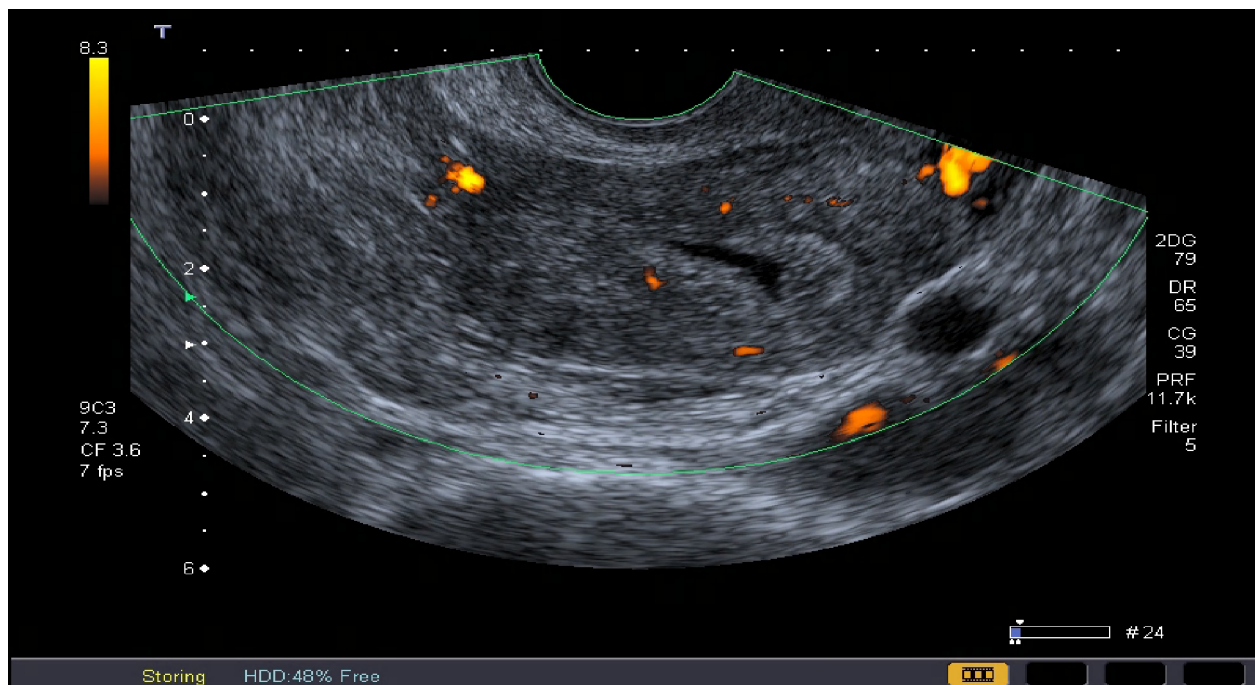


Рис. 6. УЗ-томограмма матки. Определяется диффузное утолщение эндометрия

лости матки, выявило у этих пациенток следующую патологию:

- клетки эндометрия индифферентно-маточного типа,
- железистую гиперплазию или пролиферирующий эндометрий в постменопаузе,
- железисто-фиброзный полип,
- эндометрий с признаками секреции,
- дистрофию или кистозную атрофию эндометрия,
- метаплазию эпителия эндометрия в многослойный плоский с лимфоплазмочитарной инфильтрацией,
- регенерирующий эндометрий,
- *Ca in situ* эндометрия,
- рак эндометрия.

Высокий процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов УЗИ объясняется своеобразными морфологическими изменениями, происходящими в эндометрии под воздействием тамоксифена. Результаты УЗИ показали, что тамоксифен вызывает утолщение эндометрия с признаками, подобными «швейцарскому сыру» (рис. 8а, б). Этим изменениям при гистологическом исследовании макроскопически соответствуют множественные интра-эндометриальные кисты различных размеров, микроскопически – кистозно-гlandулярная дилатация и стромальный отек (рис. 8 в, г).

K.F. McGonigle et al. [8] сделали заключение, что утолщение эндометрия наблюдается уже через 6 мес и изменения остаются стабильными даже после 1–3 лет использования тамоксифена. C.D.B. Love et al. [7] подтвердили, что утолщение эндометрия, измеренное при ТВУЗИ, относится к длительности приема тамоксифена, и эта толщина возвращается к нормальной при отмене препарата. По мнению Е.А. Булгаковой [2], специфичность ТВУ при дифференциальной диагностике патологии эндометрия достаточно низкая.

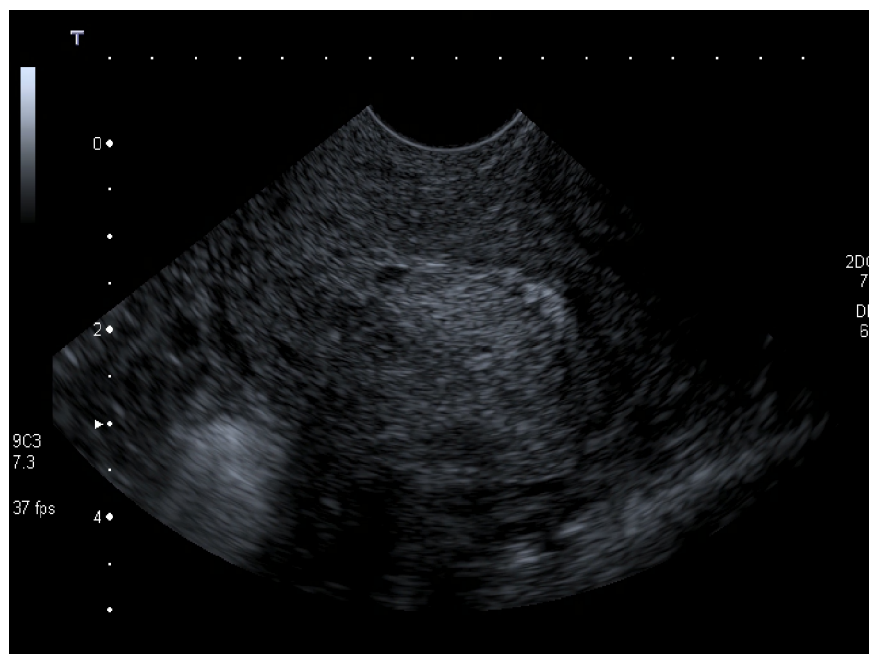
Дополнительное изучение кровотока в эндометрии с помощью доплеровского исследования не выявило специфических изменений. Тамоксифен индуцирует значительное сокращение сопротивления кровотоку в эндометриальной и субэндометриальной сосудистой сети, вне зависимости от наличия или отсутствия патологии эндометрия. Это, вероятно, обусловлено дилатацией существующего сосудистого ложа.

Как показали наши наблюдения, трансвагинальная эхография не может достоверно дифференцировать железисто-кистозный полип, потенциально со-

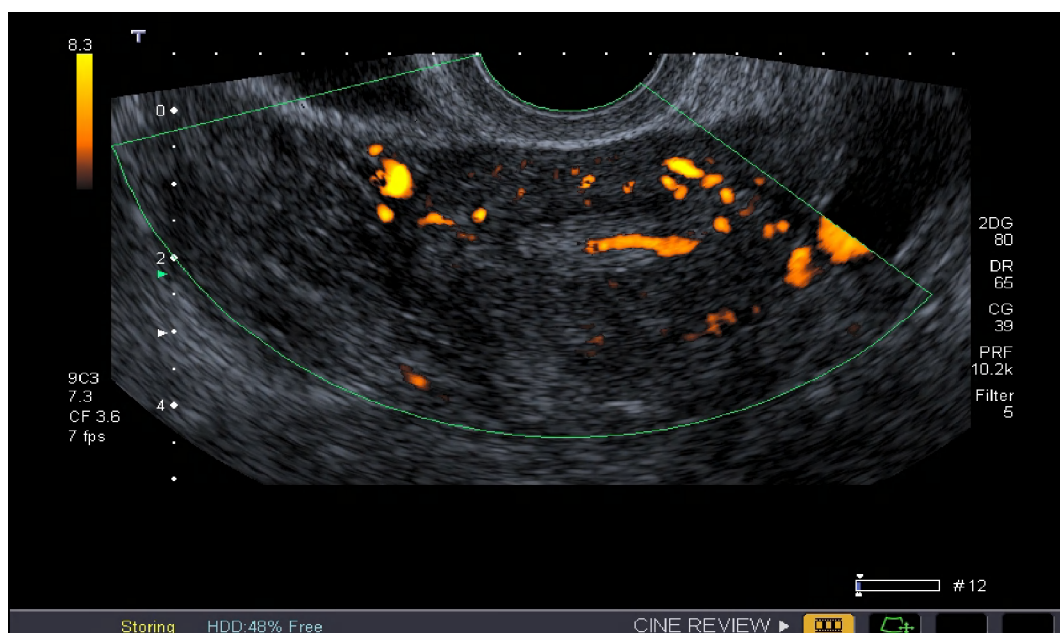
державший рак и клинически незначительные железисто-кистозные изменения в эндометриальной стро-ме. При этом, возможно, следует согласиться с мнением, что слепое взятие материала из эндометрия при РДВ имеет серьезные ограничения в исследовании утолщения эндометрия, поскольку полипы и локальные изменения эндометрия в данном случае легко пропустить. Поэтому Т.А. Моцкобили [3] указывает на то, что гистероскопия (ГС) с последующим гистологическим исследованием полученного материала является целесообразной для женщин, у которых при УЗИ выявлен аномальный эндометрий. В подобных случаях необходима строгая оценка с помощью гистероскопии и направленным взятием материала. В случае псевдополипоидного железисто-кистозного эндометрия, при ГС выявляется гладкий белый, но гиперваскуляризированный эндометрий с множественными отдельными бугорками. В соответствии с морфологической корреляцией эти бугорки состоят из тонкого атрофичного эндометрия, приподнятого кистозно дилатированной железой с отеочной окружающей стромой. Гистологически этот эндометрий обычно демонстрирует перигландулярную конденсацию стромальных клеток, эпителиальную метаплазию и пролиферативную активность, иногда с различной степенью цитологической атипии.

Различия в содержании рецепторов эстрогенов и прогестерона в ткани РМЖ и РЭ, а также в уровне пролиферативной активности, возможно, определяют и различный эффект тамоксифена на опухоли молочной железы и эндометрий [6]. По имеющимся сведениям [5], при увеличении периода наблюдения более 5 лет обнаруживается возрастание относительного риска РЭ в 6,4 раза. В то же время проведенные различными авторами исследования, выявившие высокую частоту гиперпластических процессов эндометрия у больных РМЖ, принимающих тамоксифен, представляются непротиворечивыми, так как в них отсутствуют сведения об исходном состоянии эндометрия перед назначением гормонотерапии, а заключение о канцерогенном эффекте тамоксифена выглядит слишком категоричным [4].

По нашим данным, при длительном приеме тамоксифена возможно развитие кистозной атрофии, железисто-кистозных полипов, гиперплазии эндометрия, рака эндометрия и другой патологии гениталий в целом почти у одной трети больных, страдающих

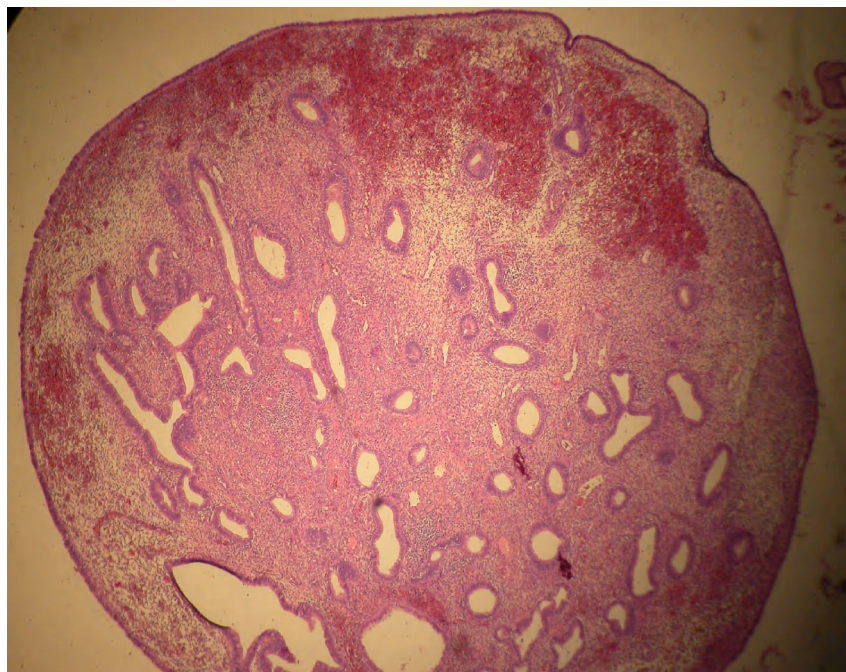


а

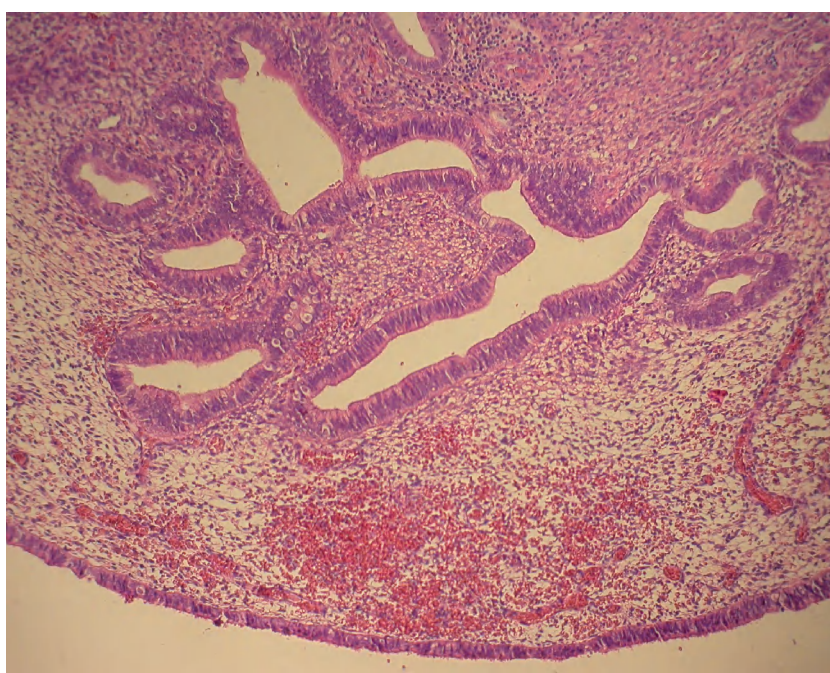


б

Рис. 7 а,б. УЗ-томограммы матки, выполненные в продольной и поперечной плоскостях. На фоне атрофичного эндометрия определяется полип



В

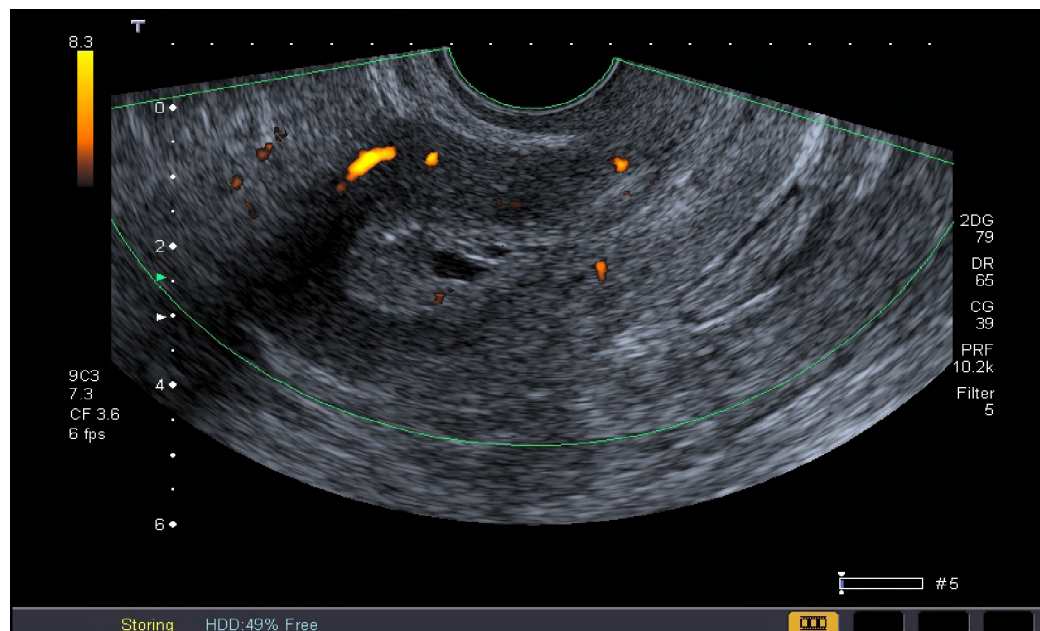


Г

Рис. 7 в,г. Железисто-фиброзный полип эндометрия на фоне приема тамоксифена. Железы кистозно расширены или неправильной формы железы, располагаются среди фиброзной стромы с выраженными сосудами. Характерно расположение длинника желез параллельно поверхностной выстилке полипа. Окраска гематоксилином и эозином. В. х 60. Г. х200

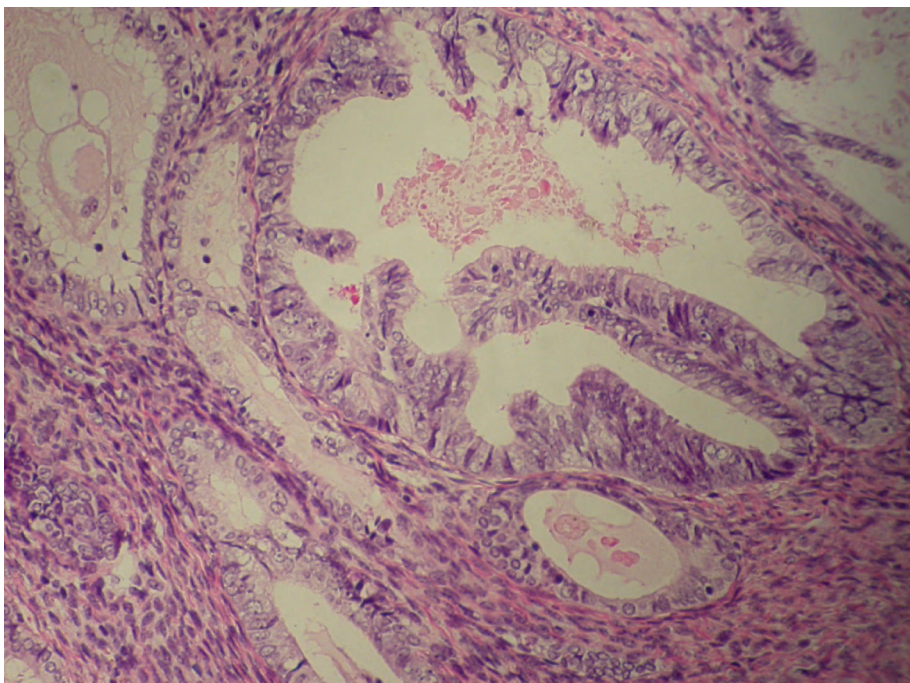


а

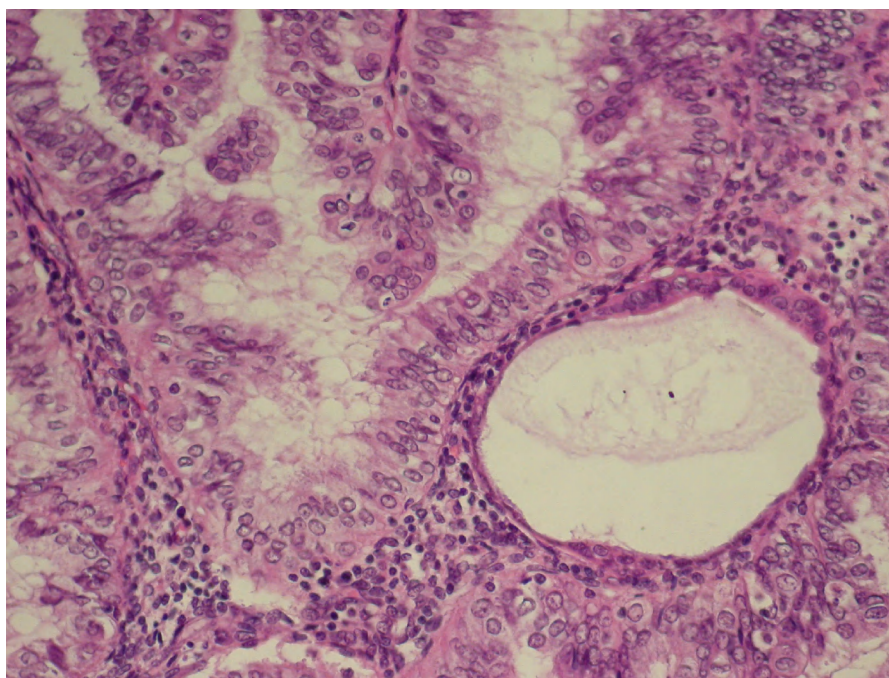


б

Рис. 8 а,б. УЗ-томограммы матки, выполненные в продольной плоскости. Определяется утолщение, кистозная трансформация эндометрия



В



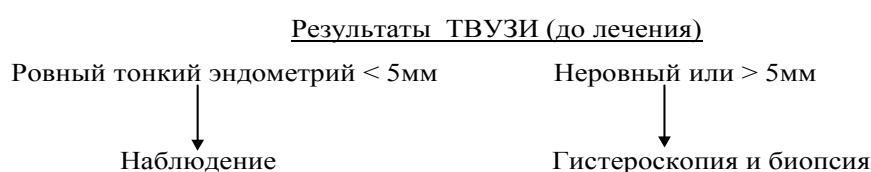
Г

Рис.8 в,г. Гиперплазия эндометрия (сложная). Кистозно-гlandулярная дилатация и стромальный отек. Окраска гематоксилином и эозином

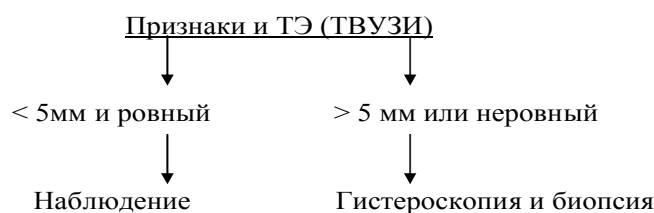
РМЖ. В исследованиях К.Ф. McGonigle et al. и С.Д.В. Love et al. [7, 8] отмечена тесная связь между тотальной (кумулятивной) дозой принятого тамоксифена и появлением доброкачественных гиперпластических изменений эндометрия, эта зависимость была позже

подтверждена и для рака эндометрия, в связи с чем было предложено [3, 7, 8] активное ежегодное ультразвуковое наблюдение за больными РМЖ, принимающими тамоксифен (Consensus Meeting, Brussels, 1997).

Алгоритм эхографического контроля за состоянием эндометрия
у постменопаузальных женщин (при отсутствии симптомов)



Ежегодное наблюдение эндометрия, начиная с трех лет от начала лечения
тамоксифеном



Обобщая вышеизложенное, хотелось бы сделать следующие выводы:

- тамоксифен вызывает стромальные изменения в эндометрии уже через 6 мес после начала приема, приводя к ложнопозитивному утолщению эндометрия при УЗИ;
- заболеваемость эндометриальной патологией связана с продолжительностью приема тамоксифена;
- у большинства асимптомных женщин в постменопаузе, возможно, уже имеется доброкачественная патология эндометрия еще до начала приема тамоксифена, в связи с чем до начала лечения тамоксифеном необходимо производить ТВУЗИ малого таза.
- при выявлении ультразвуковым методом утолщения эндометрия до 0,8–1,0 см рекомендуется производить гистероскопию с биопсией.
- несмотря на низкую специфичность УЗТ при дифференциальной диагностике патологии эндомет-

рия, развившуюся на фоне приема тамоксифена, тем не менее она остается самым доступным и легко выполнимым исследованием. Следовательно, эхографию (ТВУЗИ) по-прежнему следует считать ведущим методом ранней диагностики патологии эндометрия у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
2. Булгакова Е.А. Оценка состояния эндометрия у больных раком молочной железы, длительно принимающих тамоксифен. СПб., 2003.
3. Моцкобили Т.А. Возможности сонографии и гистероскопии в диагностике патологических процессов эндометрия у больных раком молочной железы на фоне длительной антиэстрогенной терапии: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2003.
4. Assikis V.J., Heren P., Jordan V.C. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis // Eur. J. Cancer. 1996. Vol. 32A. P. 1464–1476.
5. Fornander T., Cedemark B., Mattson A. et al.

Adjuvantive tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancer // *Lancet*. 1990. Vol. 2. P. 117–128.

6. *Gottardis M.M., Robinson S.P., Satyaswaroop P., Jordan V.C.* Contrasting action of tamoxifen endometrial and breast tumor growth in the athymus mouse // *Cancer Res*. 1988. Vol. 48. P. 812–818.

7. *Love C.D.B., Muir B.B., Scrimgeour J.B. et al.*

Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening // *J. Clin. Oncol*. 1999. Vol. 17. P. 2050–2054.

8. *McGonigl K.F., Marx H.F., Morgan R.J. et al.* Uterine effects of tamoxifen: a prospective study // *Gynecol. Oncology*. 1999. Vol. 74. P. 324. Abst. 33.