

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

SIGNIFICANCE OF ENDOMETRIAL ULTRASOUND MONITORING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

M.A. Chekalova, Ye. Ye. Makhova, M.A. Shabanov, V.V. Bryuzgin, M.N. Kolpakova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The authors analyze the data of ultrasound tomography of the internal genitals versus the results of a cytological study of endometrial aspirates and those of a histological study of specimens obtained during curettage of the uterine cavity or other operations in 4000 patients with breast cancer. Ultrasound evidence for endometrial hyperplasia was false-positive in most cases, which is attributable to the peculiar endometrial morphological changes caused by tamoxifen. However, despite its low specificity, ultrasound tomography as a chief and available study remains the leading technique for the early diagnosis of endometrial pathology in patients with breast cancer.

В течение последних десятилетий отмечается постепенный, но неуклонный рост заболеваемости гормонозависимыми опухолями органов репродуктивной системы [1]. На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) остается ведущим онкологическим заболеванием женского населения высокоразвитых стран [1]. 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, уменьшает число рецидивов заболевания и частоту возникновения рака в противоположной молочной железе [2]. Однако тамоксифен при длительном применении вызывает пролиферативные изменения в эндометрии, а по данным ряда исследователей является основным фактором гормоноиндуцированного рака эндометрия [2]. В связи с этим возникает необходимость более тщательного изучения изменений в эндометрии для формирования оптимальной лечебно-диагностической тактики.

Материалы и методы

За период с 2001 по 2006 г. в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН обследованы 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 пациенток установлена I–II стадия заболевания (17,8 и 53% соответственно), в 28,5% наблюдений — III–IV стадия.

Морфологическая верификация диагноза РМЖ получена в 100% наблюдений. В числе гис-

тологических вариантов преобладал инфильтративный протоковый РМЖ (62,5%), на долю инфильтративного долькового рака пришлось 25%, в 4,1% случаев диагностирован тубулярный рак, в 4,1% — крупноальвеолярный и медулярный. 44% опухолей молочной железы содержали рецепторы прогестерона, а 56% — рецепторы эстрогенов.

Первично-множественные новообразования были диагностированы у 21,9% женщин, из них метастатические у 5,6%, синхронные у 1,8%. У 10,7% пациенток выявлены опухоли гениталий (рак шейки матки, маточной трубы, яичников, эндометрия), в 11,2% наблюдений помимо РМЖ диагностированы злокачественные опухоли других локализаций и лимфопролиферативные заболевания.

83% пациенток получали первичное лечение в РОНЦ, 17% — по месту жительства. Комплексное лечение проведено 23% больным, комбинированное — 42,3%, оперативное — 34,6%. 54,5% больных получали лечение антиэстрогенными препаратами (тамоксифен) или ингибиторами ароматазы (аримидекс, фемара).

В 23% наблюдений была произведена надвлагалищная ампутация матки с придатками, в 14,1% — экстирпация матки с придатками, в 11% — овариэктомия; 17% больных имели в анамнезе операцию по поводу заболеваний гениталий.

Ультразвуковое исследование осуществляли по стандартной методике на аппаратах «Versa pro» и «Adara» (Siemens) и «Aplio» (Toshiba).

В обследование, как правило, включали несколько органов: щитовидную железу, молочные железы с регионарными областями, область послеоперационного рубца, печень, внутренние гениталии. В настоящей работе проанализированы данные ультразвуковой томографии (УЗТ) внутренних гениталий, которые были сопоставлены с



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

результатами цитологического исследования эндометриальных аспиратов, гистологического исследования материала, полученного при выскабливании полости матки или другой операции.

Результаты

Самой распространенной патологией среди пациенток, находящихся под мониторингом после первичного лечения в РОНЦ, 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%), рак шейки матки (2,3%), рак маточной трубы (1,2%), рак эндометрия (2,8%), саркому матки (1,3%).

В большинстве наблюдений опухоли были метастатическими, 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. 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 2 года до обращения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН получила комбинированное лечение по поводу РМЖ по месту жительства. Там же была обследована в связи с появившимися кровянистыми выделениями на фоне постменопаузы. При УЗИ внутренних гениталий было обнаружено утолщение срединных маточных структур до 12 мм, что указывало на наличие гиперпластических изменений в эндометрии (рис. 1). В резуль-

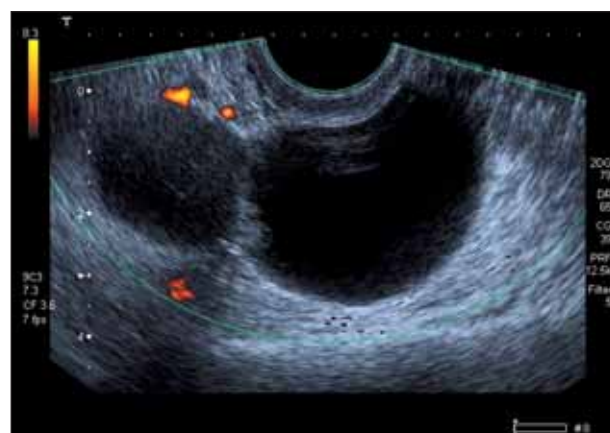


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма яичника, выполненная в продольной плоскости. Определяется опухоль яичника

тате гистологического исследования материала, полученного при выскабливании полости матки, выявили умеренно дифференцированную аденокарциному. При обследовании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (после раздельного диагностического выскабливания) по данным УЗТ: 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 56 × 45 мм, правый яичник не изменен, структура его соответствует возрастным нормам. Заключение: подозрение на опухоль яичника (нельзя исключить метастатическое поражение; рис. 2). В отделении онкогинекологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН больной произведены экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника.

Диагноз при выписке из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН: рак молочной железы T1N0M0; рак эндометрия T1aN0M0; рак яичников T1aN0M0.

Приведенный клинический пример убедительно показывает важность активного наблюдения за больными 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 (РЭ).

Клиническое, цитологическое и эхографическое исследование позволило нам в 2,8% наблюдений выявить РЭ, причем диагностирован он был через 2–3 года после РМЖ. Короткий интервал 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 [3]. УЗТ не выяви-



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

ла каких-либо индивидуальных особенностей в указанной группе больных, за исключением ранних стадий, для которых 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 атрофического эндометрия, а при его гистологическом исследовании были обнаружены фокусы аденокарциномы.

На имевшемся в нашем распоряжении материале не обнаружено достоверного повышения частоты РЭ под влиянием тамоксифена у больных РМЖ, в то же время выявлено пролиферативное влияние препарата на эндометрий.

Трудности, возникающие при интерпретации ультразвуковых данных, полученных при обследовании женщин, принимающих тамоксифен, до сих пор нередко являются предметом дискуссий специалистов.

Дешевым, доступным методом скрининга патологии эндометрия в данном случае является УЗИ органов малого таза влагалищным датчиком (ТВУЗИ).

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 в большинстве случаев заключения были ложноположительными. 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.



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



Рис. 5. Ультразвуковая томограмма матки:
а – атрофический эндометрий;
б – диффузное утолщение эндометрия

Нами было отмечено, что на фоне приема тамоксифена ТЭ может возрастать от атрофического (1–2 мм) до 8–10–15 мм (рис. 5). 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% наблюде-

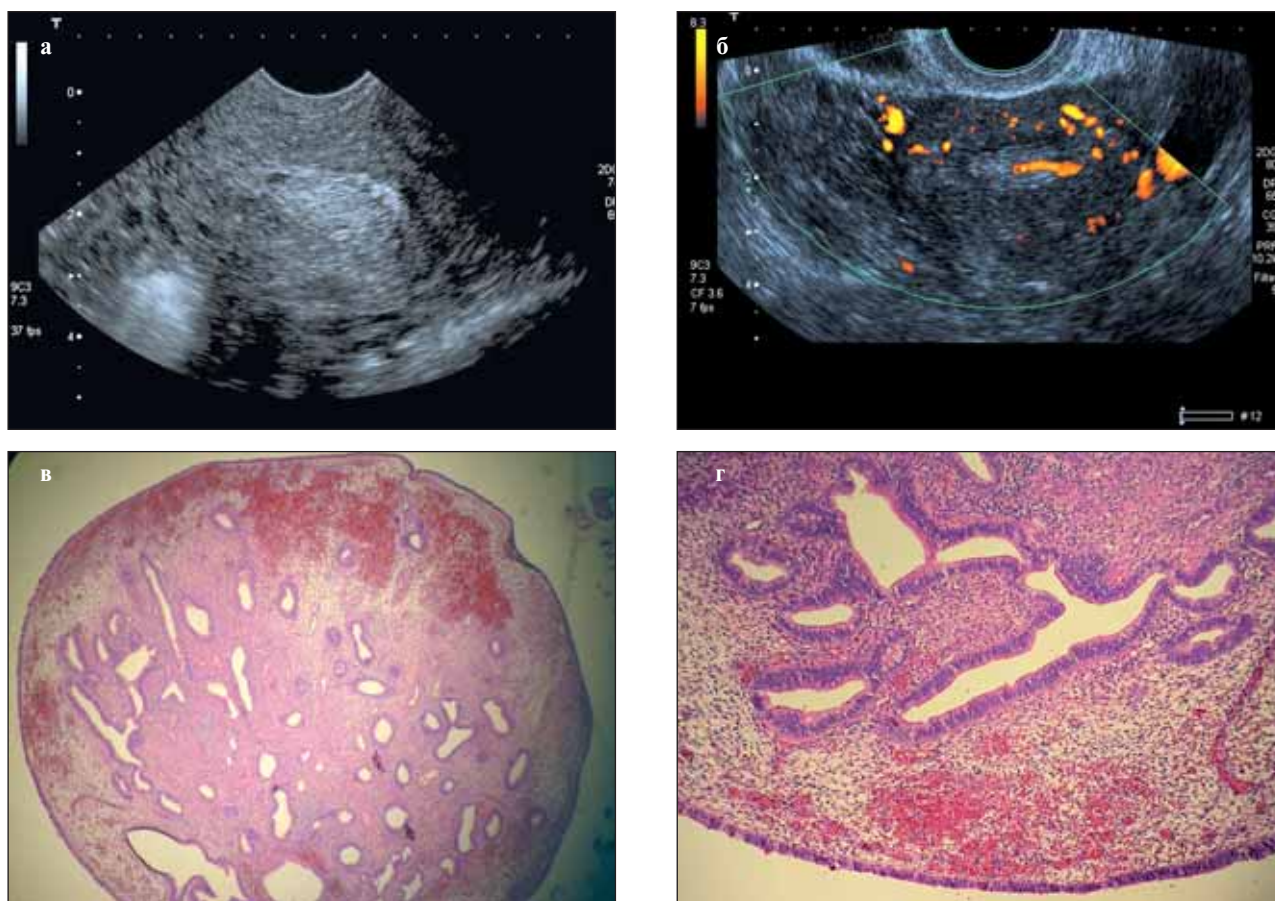


Рис. 6. Железисто-фиброзный полип эндометрия на фоне приема тамоксифена:

а, б — ультразвуковые томограммы в продольной (а) и поперечной (б) плоскостях; в, г — окраска гематоксилином и эозином, ув. 60 (в) и ув. 200 (г); железы кистозно расширены или неправильной формы, располагаются среди фиброзной стромы с выраженными сосудами. Характерно расположение длинника желез параллельно поверхностной выстилке полипа

ний при гистологическом исследовании была подтверждена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, в 6,3% — железисто-фиброзный полип. Большинство эндометриальных полипов встречаются на фоне простой эндометриальной гиперплазии; тем не менее близлежащий эндометрий может быть также и атрофичным (рис. 6, а, 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 (см. рис. 6, в, г). Существование этих трех микроскопических признаков в одном полипе у женщин, не принимающих тамоксифен, нехарактерно.

Как уже было сказано, в большинстве наблюдений ультразвуковые заключения оказались ложноположительными, при этом гистологическое исследование материала, полученного при выскабливании полости матки, выявило у этих пациенток следующую патологию: клетки эндометрия индифферентно-маточного типа; железистая гиперплазия или пролиферирующий эндометрий в по-

стменопаузе; железисто-фиброзный полип; эндометрий с признаками секреции; дистрофия или кистозная атрофия эндометрия; метаплазия эпителия эндометрия в многослойный плоский с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией; регенерирующий эндометрий; карцинома *in situ* 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 ТЭ с признаками, подобными «швейцарскому сыру» (рис. 7, а, б). Этим изменениям при гистологическом исследовании макроскопически соответствуют множественные интраэндометриальные кисты различных размеров, микроскопически — кистозно-гландулярная дилатация и стромальный отек (см. рис. 7, в, г).

К. McGonigle и соавт. [4] сделали заключение, что утолщение эндометрия наблюдается уже через 6 мес и изменения остаются стабильными даже после 1–3 лет использования тамоксифена.

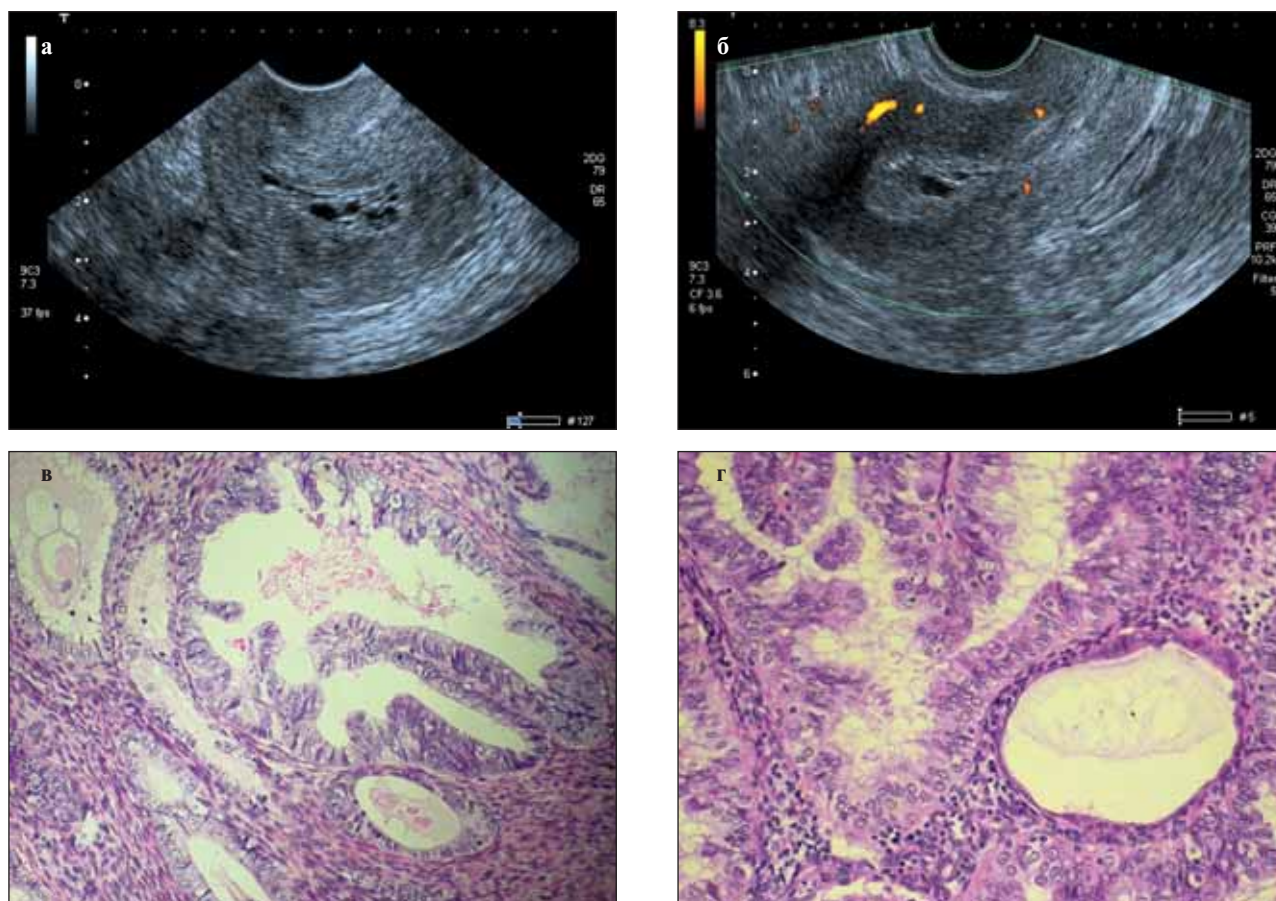


Рис. 7. Гиперплазия эндометрия (сложная). Кистозно-гlandулярная дилатация и стромальный отек: а, б — ультразвуковые томограммы матки, выполненные в продольной плоскости; в, г — окраска гематоксилином и эозином

С. Love и соавт. [5] подтвердили, что утолщение эндометрия, измеренное при ТВУЗИ, соответствует длительности приема тамоксифена и ТЭ возвращается к норме при отмене препарата. По мнению Е.А. Булатовой и соавт. [1], специфичность ТВУЗИ при дифференциальной диагностике патологии эндометрия достаточно низкая.

Дополнительное изучение кровотока в эндометрии с помощью доплеровского исследования не выявило специфических изменений. Тамоксифен индуцирует значительное уменьшение 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, ТВУЗИ не позволяет достоверно дифференцировать железисто-кистозный полип, потенциально содержащий рак, и клинически незначительные железисто-кистозные изменения в эндометриальной строме. Возможно, следует согласиться с мнением, что слепое взятие материала из эндометрия при раздельном диагностическом выскабливании имеет серьезные ограничения в исследовании утолщения эндометрия, поскольку полипы и локальные

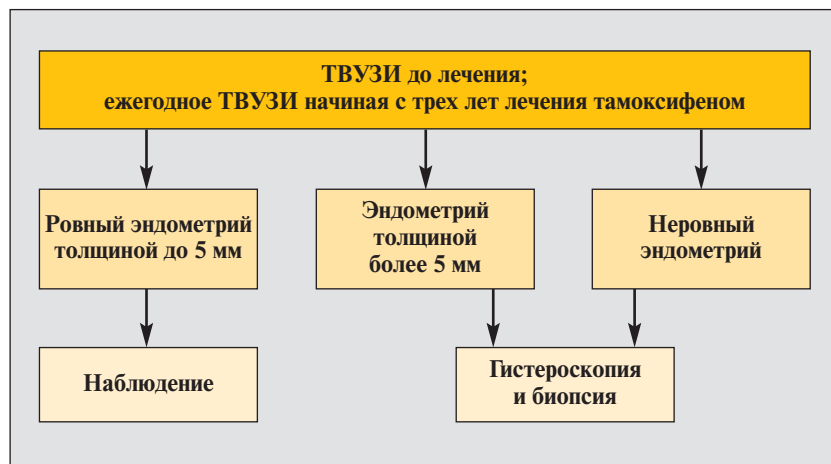
изменения эндометрия в данном случае легко пропустить. Поэтому Т.А. Моцкобили [2] указывает, что гистероскопия с последующим гистологическим исследованием полученного материала целесообразна у женщин, у которых при УЗИ выявлен аномальный эндометрий. Как утверждают ряд авторов, необходима строгая оценка с помощью гистероскопии с направленным взятием материала [2]. В случае псевдополипoidного железисто-кистозного эндометрия при гистероскопии выявляется гладкий белый, но гипervаскуляризированный 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.

Обсуждение

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



Алгоритм эхографического контроля за состоянием эндометрия у женщин в постменопаузе при отсутствии симптомов (Consensus Meeting, Brussels; 1997)



опухоли молочной железы и эндометрий [6].

По имеющимся сведениям, при увеличении периода наблюдения после 5 лет относительный риск РЭ возрастает в 6,4 раза [7]. В то же время проведенные различными авторами исследования, выявившие высокую частоту гиперпластических процессов эндометрия у больных РМЖ, принимающих тамоксифен, представляются небезупречными, так как в них отсутствуют сведения об исходном состоянии эндометрия перед назначением адъювантной гормонотерапии, а заключение о канцерогенном эффекте тамоксифена выглядит слишком категоричным [8].

По нашим данным, при длительном приеме тамоксифена возможно развитие кистозной атрофии, железисто-кистозных полипов, гиперплазии эндометрия, РЭ и другой патологии гениталий почти у одной трети больных РМЖ.

В исследованиях К. McGonigl и соавт. [4] и С. Love и соавт. [5] отмечена тесная связь между

тотальной (кумулятивной) дозой принятого тамоксифена и появлением доброкачественных гиперпластических изменений эндометрия. Эта связь была позже подтверждена и для РЭ, в связи с чем было предложено активное ежегодное ультразвуковое наблюдение за больными РМЖ, принимающими тамоксифен (см. схему) [2, 4, 5].

Обобщая вышеизложенное, хотелось бы подчеркнуть следующее:

— тамоксифен вызывает стромальные изменения в эндометрии уже через 6 мес после начала приема, обуславливая ложноположительные результаты УЗИ;

— заболеваемость эндометриальной патологией связана с продолжительностью приема тамоксифена;

— у большинства женщин в постменопаузе, не имеющих симптомов, возможно, уже имеется доброкачественная патология эндометрия до начала приема тамоксифена; в связи с этим 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 эндометрия, развившейся на фоне приема тамоксифена, она остается самым доступным и легко выполнимым исследованием. Следовательно, эхографию по-прежнему следует считать ведущим методом ранней диаг-

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Булгатова Е.А. Оценка состояния эндометрия у больных раком молочной железы, длительно принимающих тамоксифен. С.-Пб.; 2003.
2. 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.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина; 1989.
4. McGonigl K.F., Marx H.F., Morgan R.J. et al. Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. Gynecol Oncol 1999;74:324(abstr 33).
5. 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;17:2050–4.
6. Gottardis M.M., Robinson S.P., Satyaswaroop P., Jordan V.C. Contrasting action of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. Cancer Res 1988;48:812–5.
7. Fornander T., Cedermarck B., Mattson A. et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancer. Lancet 1990;2:117–28.
8. Assikis V.J., Heren P., Jordan V.C. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. Eur J Cancer 1996;32A:1464–76.
9. Гарин А.М. Принципы и возможности современной эндокринной терапии опухолей. М.; 2000.
10. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. С.-Пб.; 2000.
11. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1993.
12. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Под ред. В.П. Лютягина, И.В. Высоцкой, А.А. Легкова и др. М.; 1997.
13. Пихут П.М. Доброкачественные заболевания и рак молочной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1995.