

---

## СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЪЮВАНТНУЮ 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 адъювантную 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-1study // J Nalt Cancer Inst. — 2005. — 97 (22).
- [12] Goldhirsch A., Glick J.H. et al. Meeting highlights: Internacional expert concensus on the primari 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 patiens 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](http://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.