

Ультразвуковая, гистероскопическая и гистологическая оценка эндометрия у женщин, получающих тамоксифен по поводу рака молочной железы

Н.С. Мельникова, О.В. Козлова, О.В. Ларионов
ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва
Контакты: Наталья Сергеевна Мельникова mel-ns@yandex.ru

Статья посвящена исследованию влияния препарата тамоксифен на эндометрий пациенток, получающих терапию антиэстрогенами в комплексном лечении рака молочной железы. Изучены ультразвуковые, гистероскопические и патоморфологические характеристики эндометрия на фоне применения тамоксифена с целью оптимизации тактики ведения данной группы пациенток.

Ключевые слова: внутриматочная патология, тамоксифен, рак молочной железы, ультразвуковое исследование, гистероскопия

Ultrasonic, hysteroscopic and histological evaluation of the endometrium in women receiving tamoxifen for breast cancer

N.S. Melnikova, O.V. Kozlova, O.V. Larionov
Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

The article investigates the influence of the tamoxifen on the endometrium of patients receiving antiestrogen therapy in treatment of breast cancer. Studied by ultrasound, and hysteroscopic endometrial pathological characteristics during treatment with tamoxifen to optimize the tactics of this group of patients.

Key words: endometrial pathology, tamoxifen, breast cancer, ultrasound, hysteroscopy

В течение последних лет рак молочной железы занимает лидирующее положение среди онкологических заболеваний женского населения мира.

Стандартом гормональной терапии при раке молочной железы (РМЖ) являются препараты с антиэстрогенной активностью. Первый антиэстроген, тамоксифен, был синтезирован в 1971 г. и по настоящее время широко используется в комбинированной терапии РМЖ, на фоне длительного применения которого значительно улучшается прогноз заболевания. Однако имеются и негативные моменты: прием препарата приводит к повышению частоты маточной патологии, такой как гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, кистозная атрофия, миома матки, а также рак эндометрия и саркомы [1–3]. Так, группа EBCSG выявила, что риск возникновения рак эндометрия удваивается после 1–2-летнего приема тамоксифена, а при 5-летнем приеме он возрастает в 4 раза [4]. Эти эффекты являются результатом влияния тамоксифена на эстрогеновые рецепторы, содержащиеся в матке [5].

Данные анализа Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [6] также свидетельствуют о трехкратном повышении риска рака эндометрия у пациенток, получающих в качестве адъювантной терапии тамоксифен (1,9 против 0,6 на 1000/год). Несмотря на то, что абсолютный риск рака эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен, остается низким,

не подлежит сомнению необходимость динамического наблюдения за этими женщинами, в том числе находящимися в постменопаузе. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза является наиболее распространенным методом контроля за состоянием эндометрия. [7].

Негативные побочные эффекты тамоксифена стимулировали создание и изучение новых антиэстрогенов, возможно, не обладающих нежелательными побочными свойствами, присущими тамоксифену. Таковым является, например, торемифен (фарестон), близкий к тамоксифену по химической структуре и свойствам и отличающийся от последнего наличием атома хлора. В связи с этим происходит стабилизация молекулы препарата и уменьшается образование агрессивных метаболитов, вызывающих повреждение ДНК. Благодаря этому торемифен не обладает мутагенными и тератогенными свойствами и не приводит к развитию гепатоцеллюлярного рака и рака эндометрия [8].

Общепризнанно, что у женщин в постменопаузе толщина эндометрия < 5 мм является надежным признаком, указывающим на отсутствие патологии эндометрия. Однако у 8 % женщин в постменопаузе встречается аномальная толщина эндометрия по данным УЗИ без гистологических признаков патологии эндометрия [9], тогда как у женщин в постме-

нопаузе, принимающих тамоксифен, эта цифра достигает 85 % [10–15]. У 10 % данной группы пациентов в течение 5 лет развивается патология эндометрия, ведущая к оперативному вмешательству [16]. После прекращения приема тамоксифена толщина эндометрия стремится к уменьшению [17], но у некоторых пациенток аномальная толщина эндометрия может сохраняться достаточно длительное время. Согласно данным двух проспективных исследований [18, 19], аномальная толщина эндометрия встречается у 45 % и 42 % пациентов через 12 и 30 мес после прекращения приема тамоксифена соответственно.

Несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных состоянию эндометрия на фоне приема тамоксифена, остаются нерешенные проблемы. Например, нет единого мнения о зависимости патологии эндометрия от наличия эстрогеновых рецепторов у пациенток, принимающих тамоксифен. Большинство исследователей считают, что толщина эндометрия при УЗИ имеет низкую специфичность и низкую предсказательную ценность в отношении гистологического заключения.

При проведении анализа публикаций по проблеме диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузе, получающих тамоксифен, особого внимания заслуживает работа T. Kazerooni et al. [20]. Данное исследование посвящено изучению чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности УЗИ в оценке состояния эндометрия у больных, принимающих тамоксифен.

Эффект утолщения эндометрия при УЗИ возникает уже через 6 мес от начала приема препарата, главным образом за счет тамоксифен-индуцированной субэпителиальной стромальной пролиферации, вовлекающей в процесс железы, что ведет к кистозным изменениям в эндометрии [3]. При УЗИ это состояние имитирует гиперплазию эндометрия, в то время как эпителий остается нормальным или атрофичным в большинстве случаев [21]. Эти ложноположительные результаты создают беспокойство и тревожность как у пациенток, так и у клиницистов и ведут к инвазивным процедурам.

Одним из неинвазивных методов диагностики внутриматочной патологии является аспирационная биопсия из полости матки. Большой интерес вызывает ретроспективное исследование G. Garuti et al. [22], в котором было показано, что аспирационная биопсия эндометрия является высокоэффективным методом исключения гиперплазии или карциномы эндометрия [21]. Однако при наличии наиболее часто выявляемой патологии — полипов эндометрия на фоне атрофии слизистой полости матки — чувствительность метода крайне низка. В связи с этим единого

мнения в отношении скрининга пациентов, получающих лечение тамоксифеном, и тактики их ведения при выявлении отклонений от нормы на настоящий момент нет [23, 24].

Цель исследования

Цель нашей работы после изучения современной зарубежной и отечественной литературы — проанализировать соответствие данных, полученных при ТВ-УЗИ, гистероскопии и гистологии у пациенток, госпитализированных в ФГБУ «Клиническая больница» с подозрением на внутриматочную патологию на фоне приема тамоксифена в комбинированной терапии РМЖ.

Методы исследования

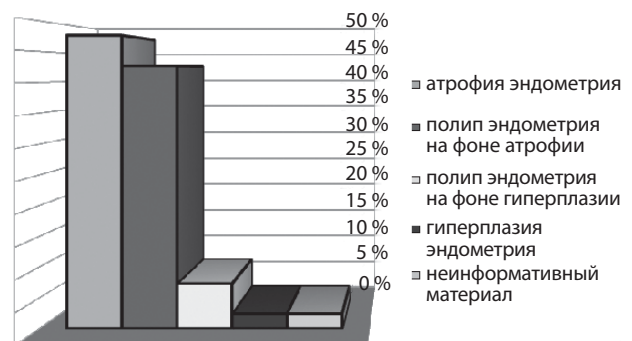
Мы проанализировали истории болезни 82 пациенток в постменопаузе, которым было выполнено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии за период с 2000 по 2010 г. Тамоксифен они получали в качестве адъювантной терапии по поводу РМЖ.

Результаты

Причиной госпитализации в 76 (92,7 %) случаев было подозрение на гиперплазию и рак эндометрия, в 6 (7,3 %) случаях — на полип эндометрия. Из них у 77 (93,9 %) женщин не было никаких жалоб, 5 (6,1 %) пациенток беспокоили кровянистые выделения из половых путей. У «симптомных» пациентов средний возраст составлял $65,2 \pm 7,3$ года, у «бессимптомных» — $56,5 \pm 1,7$ года (показатели рассчитаны по методу простой средней и стандартного отклонения).

Гистероскопическая картина расценивалась как атрофичный эндометрий у 42 (51,2 %) женщин, полипы эндометрия выявлены у 39 (47,6 %) женщин, у 2 (2,4 %) женщин имелись признаки гиперплазии эндометрия.

Гистологические заключения расценивались как атрофия эндометрия или эндометрий индифферентного типа в 39 (47,6 %) случаях, полип эндометрия



Структурные изменения эндометрия на фоне приема тамоксифена

Информативность различных методов диагностики внутриматочной патологии

Метод диагностики Внутриматочная патология	УЗИ органов малого таза	Гистероскопия	Морфологическое исследование
Полип эндометрия на фоне атрофического эндометрия	6 (7,3 %)	39 (47,6 %)	35 (42,7 %)
Полип эндометрия на фоне гиперплазии эндометрия		0 (0 %)	6 (7,3 %)
Гиперплазия эндометрия	76 (92,7 %)	1 (1,2 %)	2 (2,4 %)
Аденокарцинома эндометрия		1 (1,2 %)	0 (0 %)
Атрофия эндометрия (индифферентный эндометрий)	—	42 (51,2 %)	37 (45,1 %) 2 (2,4 %) — неинформативный материал
<i>Итого</i>		<i>82 (100 %)</i>	

на фоне атрофии — в 35 (42,7 %) случаях, полип эндометрия на фоне гиперплазии в 6 (7,3 %) случаях, гиперплазия эндометрия в 2 (2,4 %) случаях. За анализируемый промежуток времени не было выявлено ни одного случая рака эндометрия у пациенток, принимавших тамоксифен (рисунок).

В 2 (2,4 %) случаях гистологический материал оказался неинформативным (слизь, кровь, мелкие фрагменты атрофического эндометрия).

В таблице обобщенно представлены данные по информативности различных методов диагностики внутриматочной патологии.

Обсуждение

Таким образом, при анализе полученных данных очевиден факт низкой чувствительности (52,4 %) ультразвуковой диагностики внутриматочной патологии у пациенток, принимающих тамоксифен (высокий процент ложноположительных результатов). Чувствительность же гистероскопии составила 91,5 %. Расчет производился по следующим формулам:

$$1) Se = \frac{TP}{D} \times 100 \%,$$

где TP — истинно положительные результаты исследования;

D — количество всех заболевших.

$$2) Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100 \%,$$

где FN — ложноотрицательные результаты.

Полученные данные коррелируют с результатами исследования отечественных и зарубежных авторов. Отмечено, что чувствительность и специфичность ТВ-УЗИ при диагностике патологии эндометрия колеблется в пределах 53,7–72,3 % и 28,6–37,4 % соответственно, тогда как эти же показатели гистероско-

пии намного выше и составляют по разным данным 85–91 % и 83–100 % соответственно [3, 20].

Выводы

К сожалению, в большинстве случаев при назначении препаратов врач вынужден руководствоваться Перечнем лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи (в ред. Приказов Минздравсоцразвития РФ от 19.10.2007 № 651, от 27.08.2008 № 451н, от 01.12.2008 № 690н, от 23.12.2008 № 760н). В связи с этим, несмотря на все недостатки, тамоксифен до настоящего времени является препаратом выбора при лечении РМЖ. Поэтому уменьшения негативного воздействия на эндометрий у обсуждаемой категории больных не приходится ожидать. Эти пациентки требуют регулярного наблюдения гинекологом.

Несмотря на низкую специфичность, наиболее доступным, дешевым и неинвазивным скрининговым методом остается УЗИ органов малого таза.

По данным литературы и нашим результатам, наиболее часто встречаемой патологией эндометрия у пациенток в постменопаузе, принимающих тамоксифен, являются полипы эндометрия. Эта патология крайне редко обнаруживается в аспирате из полости матки, что делает данное исследование малоинформативным для этого вида патологии. Однако данные аспирата чаще всего подтверждают наличие гиперплазии и рака эндометрия.

В связи с этим возникает необходимость проведения гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания у пожилых больных, часто с выраженной сопутствующей патологией, возрастает риск осложнений на фоне наркоза, однако без морфологической верификации диагноза исключить онкопатологию полости матки не представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

- Machado F, Rodriguez J.R., Leon J.P. et al. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:257–65.
- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004;94:256–66.
- Чекалова М.А., Махова Е.Е., Шабанов М.А. и др. Ультразвуковой мониторинг состояния эндометрия у больных раком молочной железы. *Сиб онкол журн* 2007. Приложение. С. 97–109.
- Тарутинов В.И. Фарестон (торемифен): многогранность эффекта при предопухоловой и опухолевой патологии. *Онкология* 2009;11(1):65–70.
- Bertelli G., Hall E., Ireland E. et al. Long-term endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) — a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2–3 years tamoxifen. *Ann Oncol* 2010 March;21(3):498–505.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
- Neven P., Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998;351:155–7.
- Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы. *Практик онкол* 2000;2:12–8.
- Smith-Bindman R., Kerlikowske K., Feldstein V.A. et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510–7.
- Salazar E.L., Paredes A., Calzada L. Endometrial thickness of postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:312–6.
- Gardner F.J., Konje J.C., Brown L. et al. Uterine surveillance of asymptomatic postmenopausal women taking tamoxifen. *Climacteric* 1998;1:180–7.
- Love C.D., 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.
- Mourits M.J., Van der Zee A.G., Willemse P.H. et al. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:21–6.
- Tesoro M.R., Borgida A.F., MacLaurin N.A. et al. Transvaginal endometrial sonography in postmenopausal women taking tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1999;93:363–6.
- Bertelli G., Venturini M., Del Mastro L. et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:41–6.
- Gerber B., Krause A., Muller H. et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: A prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18:3464–70.
- Love C.D., Dixon J.M. Thickened endometrium caused by tamoxifen returns to normal following tamoxifen cessation. *Breast* 2000;9:156–7.
- Menada M.V., Papadia A., Lorenzi P. et al. Modification of ultrasonographically measured endometrial thickness after discontinuation of adjuvant therapy with tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:321–3.
- Cohen I., Beyth Y., Azaria R. et al. Ultrasonographic measurement of endometrial changes following discontinuation of tamoxifen treatment in postmenopausal breast cancer patients. *BJOG* 2000;107:1083–7.
- Kazerooni T., Ghaffarpasand F., Mosalaei A., Kazerooni Y. The value of transvaginal ultrasonography in the endometrial evaluation of breast cancer patients using tamoxifen. *Med Princ Pract* 2010;19(3):222–7.
- Bornstein J., Auslender R., Pascal B. et al. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen. *J Reprod Med* 1994;39:674–8.
- Garuti G., Cellani F., Colonnelli M. et al. Hysteroscopically targeted biopsies compared with blind samplings in endometrial assessment of menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004 Feb;11(1):62–7.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475–8.
- Althuis M.D., Sexton M., Langenberg P. et al. Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors: a community based study. *Cancer* 2000;89:800–10.