
Рак молочной железы и гиперпластические процессы эндометрия у женщин новосибирской области, профилактика первично-множественных неоплазий

Герасимов Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический онкологический диспансер Лаборатория ММК ГУ НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН , dr.gerasimov@yandex.ru

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический онкологический диспансер

Гуляева Людмила Федоровна, доктор биологических наук, профессор Заведующая лабораторией ММК ГУ НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН

Бабаянц Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический онкологический диспансер Лаборатория ММК ГУ НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН

Кедрова Анна Генриховна, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, кафедра акушерства и гинекологии

В статье представлен анализ встречаемости гиперпластических процессов у больных раком молочной железы в Новосибирской области за период 2011-2014г, проходивших лечение в онкологическом отделении №4. Представлены результаты лечения 36 пациенток с гиперплазией эндометрия и раком молочной железы. Показано, что у пациенток с диагнозом рак молочной железы, применявших антиэстрогены в комплексной терапии с целью лечения и профилактики гиперплазии и рака эндометрия возможно применение ВМС «Мирена».

Ключевые слова и фразы: рак молочной железы, гиперпластические процессы эндометрия, антиэстрогены, гестагены, ВМС «Мирена».

Злокачественные опухоли молочной железы (20,4%) являются ведущей онкологической патологией у женского населения.

Первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин России в последние десятилетия занимает рак молочной железы (РМЖ), имеющий тенденцию к росту заболеваемости и смертности [7].

Число новых случаев рака молочной железы, ежегодно выявляемых в разных странах мира, в настоящее время превысило 1 млн. и составляет 10% от всех злокачественных опухолей различных локализаций.

В России в 2012 г. зарегистрировано 45 000 новых случаев и 22 000 женщин умерло от этого

заболевания. При этом заболеваемость увеличивается ежегодно на 1-2% [7].

Рак молочной железы - одна из самых частых причин смерти женщин по сравнению с другими злокачественными опухолями. Каждый год во всех странах от РМЖ умирает 0,37 млн. женщин [7].

В Новосибирской области в 2013 году впервые выявлено 1324 больных раком молочной железы (11,7% от всех злокачественных новообразований в НСО). В Новосибирской области отмечается следующее распределение рака молочной железы по стадиям онкологического процесса: I стадия – 26%, II стадия – 46,5%, III стадия – 20,8 %, IV стадия – 6,7% пациенток. Свыше 5 лет на учете с диагнозом РМЖ состоят 7051 пациенток (59,7%). Умерло в 2013 году – 383 женщины, что составляет 8,4% от всех умерших от ЗНО в НСО.

В плане комплексного лечения больных раком молочной железы применяется тамоксифен. В литературе нет однозначных данных о так называемой тамоксифен-индуцированной гиперплазии эндометрия. Поэтому целью нашего исследования было: 1) Изучить встречаемость гиперпластических процессов эндометрия у больных раком молочной железы. 2) Оценить методы лечения гиперплазии эндометрия у больных раком молочной железы.

Гиперплазию эндометрия по-прежнему считают основой для формирования злокачественной трансформации слизистой тела матки [8]. Однако наиболее высокая онкологическая настороженность отмечается при атипичской гиперплазии (АГ) слизистой. По данным разных авторов, частота перехода этой гиперплазии в рак эндометрия варьирует в пределах 10–40% и определяется ее морфологическими особенностями, длительностью рецидивирования заболевания, возрастом пациенток и наличием сопутствующих эндокринопатий [19].

В настоящее время отмечается рост гиперпластических процессов эндометрия после комплексного лечения рака молочной железы, в частности за счет применения антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. Гиперпластические процессы эндометрия составляют разнообразную группу, в большинстве связанную с гормональными нарушениями [2,6]. Цель лечения ГПЭ – профилактика рака эндометрия и купирование клинических проявлений патологических изменений эндометрия (менометроррагий у пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста) [5].

Лечение гиперпластических процессов эндометрия остаётся одной из важных проблем гинекологии. Лечебная тактика при ГПЭ зависит от патоморфологической характеристики эндометрия, возраста пациентки, этиологии и патогенеза заболевания, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Терапия в различные возрастные периоды складывается из остановки кровотечения, восстановления менструальной функции в репродуктивном периоде или стойкой постменопаузы в более старшем возрасте и профилактики рецидива гиперпластического процесса [4].

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 частоты 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. Тамоксифен обладает смешанными свойствами антагониста и агониста эстрогенов, т.е. является частичным агонистом. Он блокирует активацию ER эстрогеном и способствует его прочной ассоциации, предотвращая повторную сигнализацию. Это приводит к снижению уровня трансформирующего фактора роста (TGF) α , остановке клеточного цикла в середине G1, снижению клеточной пролиферации, подавлению эффекта инсулиноподобного фактора роста (IGF) 1 и

повышению уровня TGF- β , антипролиферативного белка. Уменьшая пролиферацию эпителия молочной железы, тамоксифен вместе с тем повышает пролиферацию эндометрия,

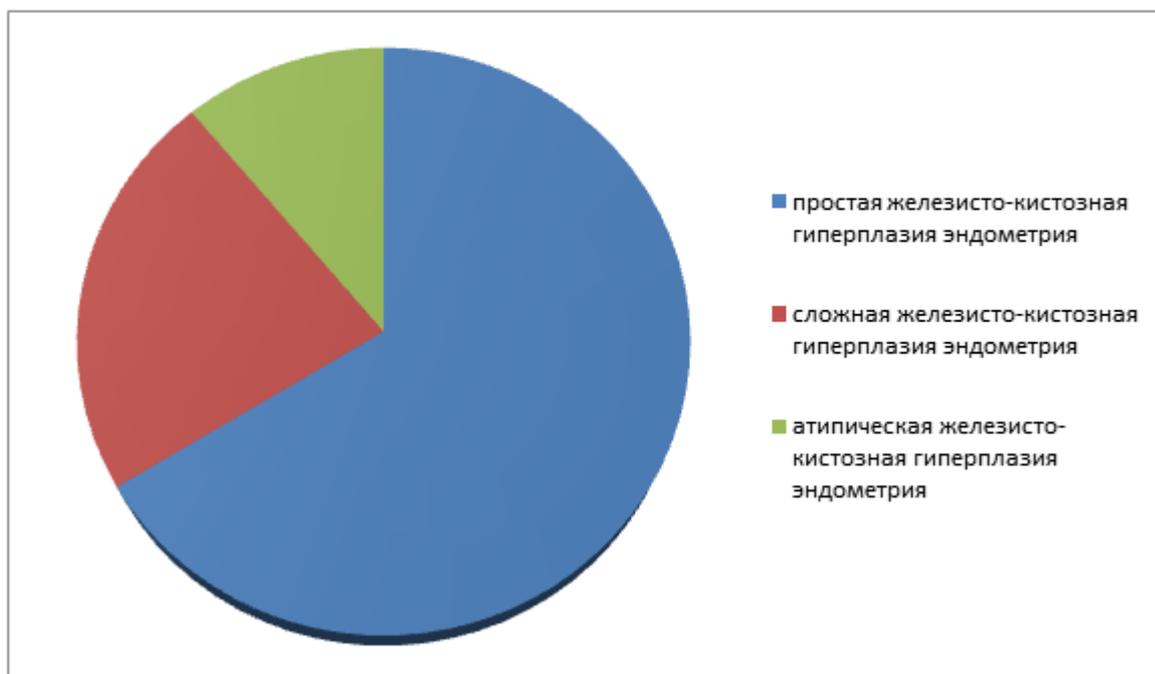
Традиционно развитие гиперпластических процессов эндометрия ассоциировано с гиперэстрогемией. Одной из функций поступающих из крови и синтезированных *in situ* (при участии ароматазы и стероидсульфатазы) эстрогенов является стимуляция пролиферации эндометрия. Этот эффект зависит от наличия ER. Кроме того, эстрогены могут метаболизироваться непосредственно в эндометрии при участии 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, превращаясь в катехолэстрогены. Эстрогены также могут подвергаться гидроксилированию в 16-м положении. Дальнейший метаболизм катехолэстрогенов протекает с участием КОМТ и ГТ с образованием неактивных и немутагенных производных. При недостаточной активности этих трансфераз возможны 2 варианта событий. Первый заключается в том, что пролиферативный эффект эстрогенов усиливается катехолэстрогенами и 16-гидроксиметаболитами. Во втором варианте под действием пероксидаз катехолэстрогены превращаются в орто-хиноны, которые обладают генотоксическим эффектом и могут вызывать онкогенные мутации [1,3,9,13].

Материал и методика:

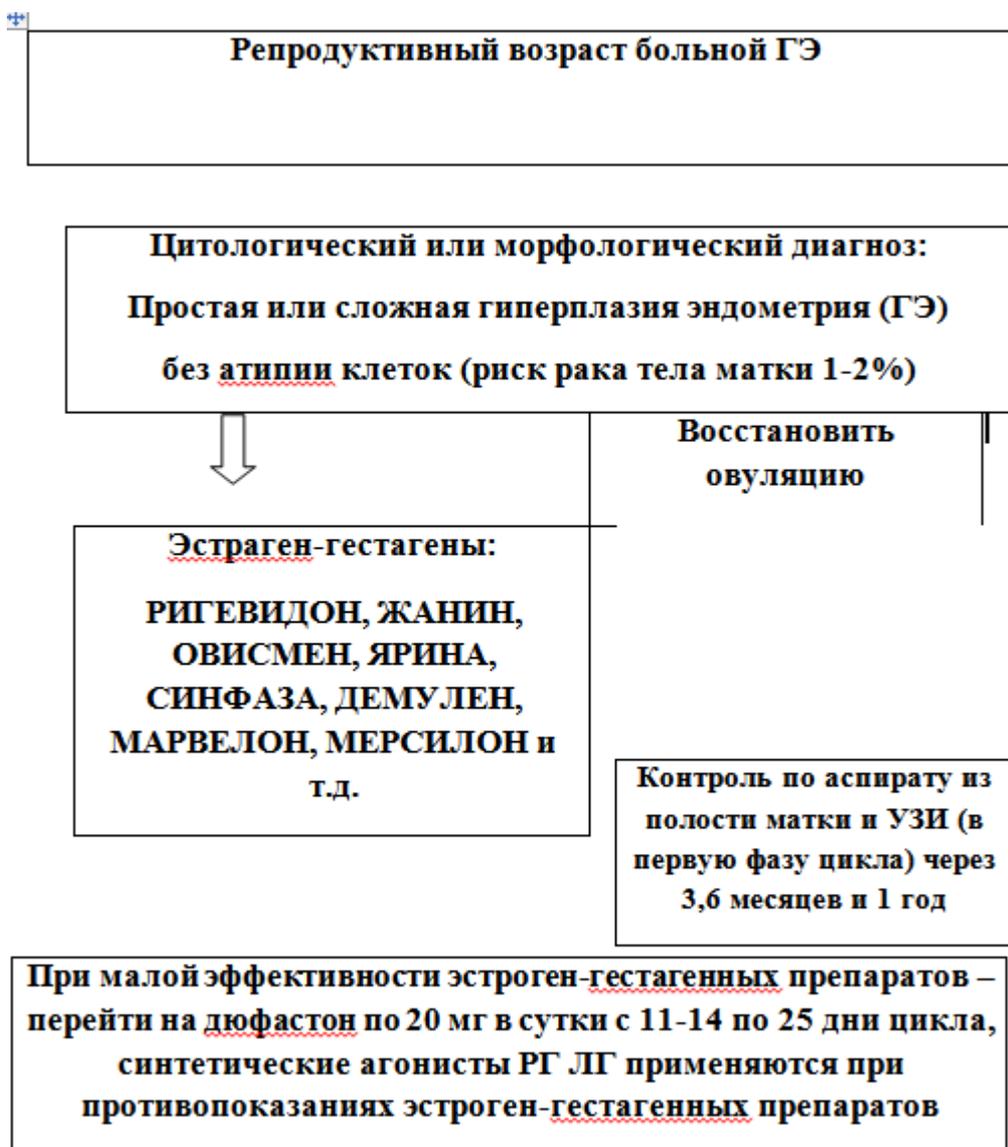
В онкологическом отделении №4 ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический онкологический диспансер за период 2011-2014 г. пролечено 237 женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Из них с диагнозом рак молочной железы и гиперплазия эндометрия – 36 пациенток (15,1%). Средний возраст пациенток в этой группе составил 51,6 лет (от 36 до 68 лет). Всем пациенткам предварительно назначено УЗИ органов малого таза и для исключения РЭ (согласно рекомендациям ВОЗ) выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и стенок полости матки. Диагноз гиперплазии эндометрия установлен гистологическим исследованием.

При сочетании рака молочной железы и гиперплазии эндометрия выявлены следующие гистологические типы: простая железисто-кистозная гиперплазия эндометрия – у 24 (66,3%), сложная железисто-кистозная гиперплазия эндометрия – у 8 (22,6%), атипичная железисто-кистозная гиперплазия

эндометрия – у 4 пациенток (11,1%).



Согласно международным стандартам использовались следующие схемы (приведены ниже) лечения гиперпластических процессов эндометрия и атипической гиперплазии эндометрия (в репродуктивном, пред-, и климактерическом периодах):



Репродуктивный возраст больной с атипической гиперплазией эндометрия

Гистероскопия, с обязательным раздельно-диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала

Необходимо подавить менструальную функцию >6 месяцев,
нормализовать эндометрий

Гестагены:

ДЮФАСТОН 20 мг 14/16–26 дни,

ПРОВЕРА 10 мг 16–26 дни,

МИРЕНА,

УТРОЖЕСТАН 400 мг

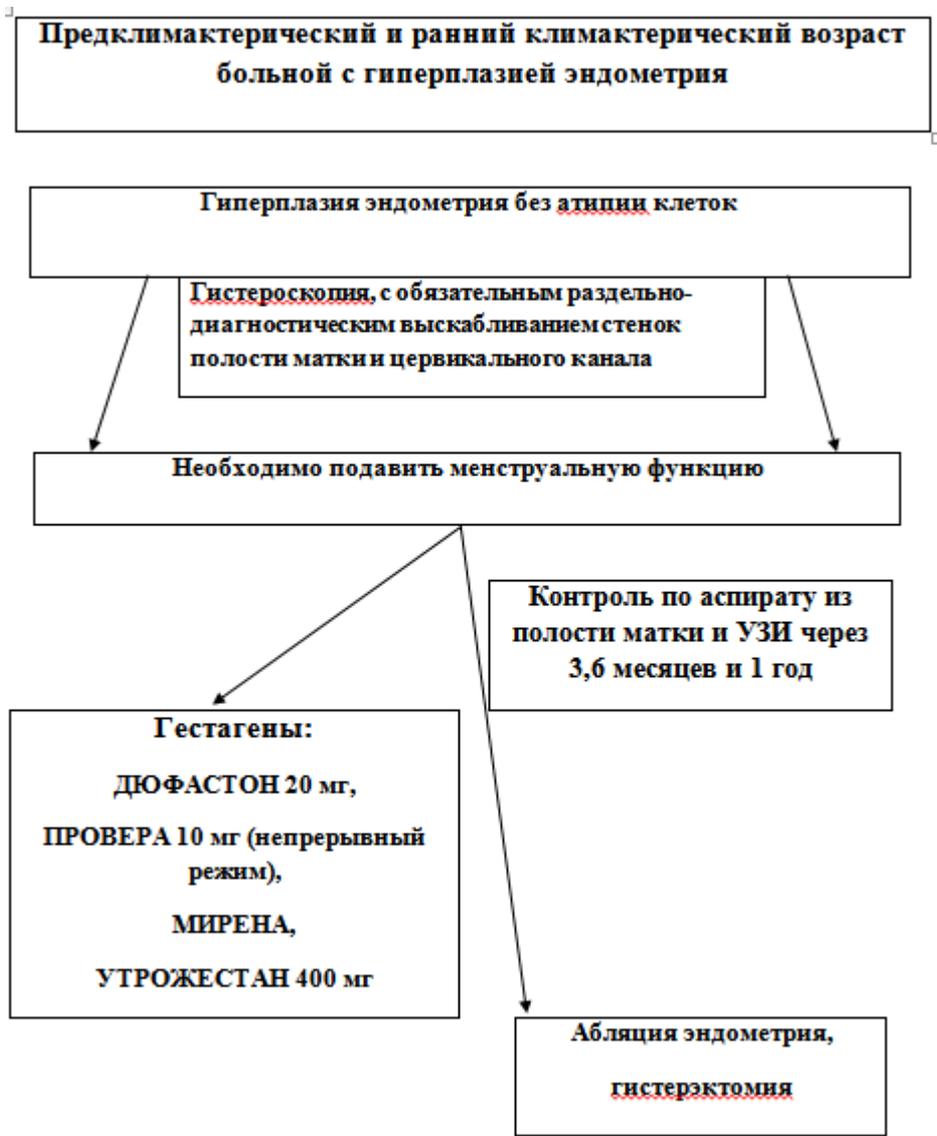
**Синтетические агонисты РГ
ЛГ:**

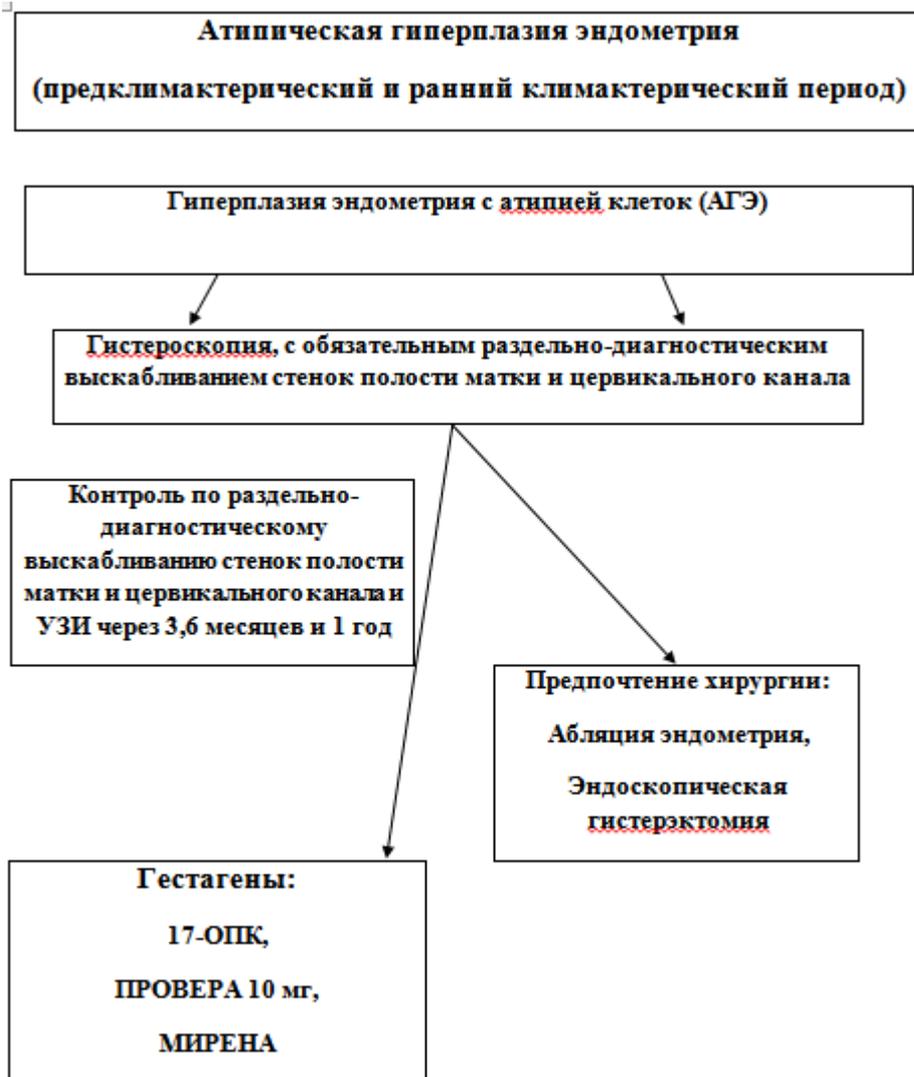
ГОЗЕРЕЛИН (ЗОЛАДЕКС),

**ЛЕЙПРОРЕЛИН (ЛЮКРИН-
ДЕПО),**

**ТРИПТОРЕЛИН (ДЕКАПЕПТИЛ,
ДИФЕРЕЛИН),**

БУСЕРЕЛИН





При сочетании рака молочной железы, сложной и атипичной железисто-кистозной гиперплазии эндометрия (33%) нами выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками.

У 13 пациенток (36%) с диагнозом рак молочной железы и гиперплазия эндометрия (простой форме железисто-кистозной гиперплазии эндометрия) с целью лечения гиперпластических процессов эндометрия и для профилактики рецидивов гиперплазии нами использована ВМС «Мирена».

Мирена - внутриматочная терапевтическая система (ВМС), высвобождающая левоноргестрел, оказывает главным образом местное гестагенное действие. Гестаген (левоноргестрел) высвобождается непосредственно в полость матки и высокие концентрации левоноргестрела в эндометрии способствуют снижению чувствительности его эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу, что оказывает сильное антипролиферативное действие. Поэтому, на современном этапе широко изучается возможность использования ВМС «Мирена» у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы [10,11,12,14,17,18,20]. Обязательным условием контроля является активное ультразвуковое наблюдение за больными РМЖ, принимающих тамоксифен [9,15,16].

Результаты:

За 3 года наблюдения за группой пациенток с диагнозом рак молочной железы, получавшим тамоксифен и установленной нами ВМС «Мирена» ни у одной пациентки не выявлен рецидив гиперпластического процесса. Контроль выполнялся 1 раз в 3 месяца (УЗИ малого таза, осмотр

гинеколога, маммолога).

Выводы:

У пациенток с диагнозом рак молочной железы, применявших антиэстрогены в комплексной терапии с целью лечения и профилактики гиперплазии и рака эндометрия возможно применение ВМС «Мирена».

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М., Ковалевский А.Ю., Ларионов А.А. Ароматаза в нормальном и малигнизированном эндометрии // Акушерство и гинекология. 2001. №4. С.9–11.
2. Вейн А.М., Воскресенская Т.Г. Гипоталамический синдром // Врач. 2000. №4. С. 12-14.
3. Коломиец Л.А., Чернышева А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия // Томск: Изд-во НТЛ, 2003. 116 с.
4. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство // М.: 2010. С. 1088.
5. Моцкобили Т.А. Возможности сонографии и гистероскопии в диагностике патологических процессов эндометрия у больных раком молочной железы на фоне длительной антиэстрогенной терапии: автореф. дисс. ... к.м.н. Москва, 2003.
6. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. 2004. Т. 5. №1.С.9–15.
7. Чиссов В.И., Старинский Г.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
8. Шахламова М.Н., Бахтияров К.Р. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005, Т.4, С. 2-11.
9. Cavalieri E.L., Rogan E.C., Chakravarti D. Initiation of cancer and other diseases by catechol orthoquinones: a unifying mechanism // Cell. Mol. Life Sci. 2002. Vol. 59. P. 665-681.
10. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su Hl. [Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen.](#) //Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 9;12.CD007245.
11. Ewies AA, Alfhaily F. [Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the prevention and treatment of endometrial hyperplasia.](#) // Obstet Gynecol Surv. 2012 Nov; 67(11).P. 726-33.
12. Fu Y, Zhuang Z. [Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis.](#) // Int J Clin Exp Pathol. 2014 Sep 15; 7(10).P. 6419-29.
13. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. [Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer.](#) // Oncol Lett. 2015. Apr; 9(4). P.1495-1501.
14. Józwick M, Józwick M, Modzelewska B, Niewińska M, Józwick M. [Levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena® \(Bayer\) for the prevention and treatment of endometrial adenocarcinoma and the incidence of other malignancies in women.](#) // Ginekol Pol. 2015 Apr; 86(4).P. 305-10. Review. Polish.
15. Love CDB, Muir BB, Scrimgeour JB: Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening // Journal of Clinical Oncology. 1999. №17. P. 2050-2054.

-
16. McGonigl KF, Marx HF, Morgan RJ : Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. // Gynecological Oncology .1999.74. P. 324(abstract 33)
17. Neyen P., De Muylder X., Van Belle Y., Campo R., Vanderick G: Tamoxifen and the uterus // BMJ 1994. 309. P. 1313-4.
18. Shi Q, Li J, Li M, Wu J, Yao Q, Xing A. [The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen.](#) // Eur J Gynaecol Oncol. 2014; 35(5).P. 492-8.
19. Sivridis E., Giatromanolaki A: Endometrial adenocarcinoma: an apostasy from early views. // Gynecol Oncol 2004. 95(3). P. 772–3.
20. Wong AW, Chan SS, Yeo W, Yu MY, Tam WH. [Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial.](#) // Obstet Gynecol. 2013 May; 121(5).P. 943-50.