

Léčba pacientek s karcinomem prsu tamoxifenem a jeho vliv na endometrium z pohledu gynekologa

Marie Bendová, Eduard Kučera

Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V práci, která se zabývá hormonální terapií pacientek s karcinomem prsu, autoři nabízejí přehled péče, která je těmto pacientkám poskytována gynekologem, od prevence a diagnostiky přes monitoraci hormonální terapie první linie. Autoři rozebírají příčiny stoupající incidence karcinomu prsu a historicky nastiňují rozvoj hormonální terapie pacientek. Hlavní část práce je věnována vlivu tamoxifenu na ženský organizmus, zejména na genitální trakt, a rozebrány jsou nežádoucí účinky v gynekologické oblasti, hlavně endometria. Je uvedena retrospektivní studie provedená na Gyn. por. klinice 3. LF UK a zaměřená na detekci patologických nálezů endometria pod vlivem tamoxifenu. Dále autoři vypracovali a uvádějí návrh algoritmu monitorace pacientek s Ca mammae (s dělohou a léčených tamoxifenem) gynekologem. Zmíněny jsou nežádoucí účinky hormonální léčby i úskalí při monitoraci a gynekologické péči o tyto pacientky.

Klíčová slova: karcinom prsu, hormonální terapie, komplikace léčby tamoxifenem, patologie endometria.

Hormonal Treatment of Breast Cancer Patients by Tamoxifen and its Influence to Endometrium from Gynaecologist's Point of View

Author describes hormonal treatment of breast cancer patients and review gynaecological care from prevention and diagnostics to monitoring of the first line hormonal treatment. Reasons of increasing breast cancer incidence are discussed and historical overview of hormonal treatment possibilities in patients with breast cancer is summarized. The main part of the article characterizes influence of tamoxifen into woman organism, especially in her genital tract (endometrium changes) and side effects are analysed. The retrospective trial (Dept. Obst. and Gyn. 3-rd Medical Faculty) focusing pathological changes of endometrium under tamoxifen influence is mentioned. Design of monitoring algorithm of breast cancer patients with intact uterus under treatment of tamoxifen is elaborated. Complications, adverse events and difficulties of this hormonal treatment and gynecological monitoring breast cancer patients (with uterus) are specified.

Key words: breast cancer, hormonal treatment, tamoxifen treatment complications, pathology of endometrium.

Onkologie 2014; 8(5): 222–227

Úvod

Zhoubné nádory prsu jsou nejčastější malignitou u ženské populace, incidence se pohybuje kolem 120. V České republice onemocní karcinomem prsu ročně přes 6 500 žen (a kolem 50 mužů). Incidence meziročně mírně stoupá a vzrůstá i počet mamograficky vyšetřených žen. S tím souvisí i stoupající počet nově odhalených nádorů prsu, ale pozitivním faktorem v této souvislosti je záchyt vysokého procenta tumorů ve velmi časných stádiích karcinomu prsu, mnohdy ve stadiu nehmátné léze. Tento žádoucí trend je výsledkem zavedení mamografického (MG) screeningu, který byl v naší republice zahájen v roce 2002 a již se statisticky projevuje i na mírném snížení mortality této choroby. Časná stadia nádorů prsu jsou pochopitelně mnohem příznivější pro terapii, i když samozřejmě výsledky terapie modifikují a ovlivňují i další prognostické faktory jako typ tumoru, grading, exprese nej-různějších typů receptorů, genetická výbava nositelky, zejména mutace onkosupresorových genů (BRCA 1 a 2, Lynchův syndrom II).

Vliv mamografického screeningu

Postupně stoupá počet žen odesílaných na screeningovou mamografii, což je přičítáno v posledních letech hlavně angažovanosti gynekologů, kteří jsou garantem péče o prsy a dle vyjádření radiodiagnostiků ze screeningových mamografických center 90% pacientek, které se na screeningovou MG dostaví, jsou na toto vyšetření odeslány právě svými gynekology. Zbytek pak doporučují praktičtí lékaři. Jedná se o asymptomatické ženy, další s hmatnými tumory prsů přicházejí na diagnostickou mamografii. Je dobře, že od 1. 2. 2010 je screeningové mamografické vyšetření dostupné pro všechny ženy od 45. roku věku bez horní hranice omezení. Tento diskriminační limit (do 69 let věku) byl zrušen na základě společného postupu radiodiagnostiků a gynekologů. Je obtížné si představit, že by gynekolog odmítl preventivní gynekologickou prohlídku ženě starší 69 let, ale preventivní MG si musely tyto ženy platit. I když největší počet pacientek s karcinomem prsu je z věkové skupiny peri- a postmenopauzálních žen, nelze přehlížet ani relativně vysoký počet zachycených tumorů

právě u seniorek. Další skupinou, kde byl dříve karcinom prsu raritou, je mladý věk. Dnes v naší republice zjišťujeme karcinom prsu každoročně u 90–100 mladých žen do 35 let věku, u některých dokonce v době gravidity či kojení. Navíc průměrný věk matky v době prvního porodu se v naší republice posunul až ke 29. roku věku. I zde je na gynekology, aby rozpoznal nebezpečí zhoubného nádoru a včas svou pacientku odeslal na příslušná vyšetření do specializovaného centra k další diagnostice. Vzhledem k tomu, že nízký věk sám o sobě je výrazně špatným prognostickým faktorem, jsou pro ženy této věkové skupiny zřízena specializovaná centra, většinou na onkologických pracovištích (klinikách) při fakultních nemocnicích, kde je jim poskytována komplexní péče.

Mezioborová spolupráce a úloha gynekologa

Na diagnostice a terapii pacientek se zhoubnými nádory prsu participují odborníci několika oborů (radiodiagnostika, chirurgie, gynekologie, klinická onkologie a radiační onkologie, plastická

chirurgie, psychologie, genetika a další). Je ideální, pokud tito lékaři spolupracují tak říkajíc „pod jednou střechou“ a jsou navzájem provázáni a jejich podíl na diagnostice i léčbě koordinován s ostatními. V léčbě karcinomu prsu se uplatňují téměř všechny léčebné a v současné době dostupné modality. **Gynekolog** bývá, jak z výše uvedeného vyplývá, velmi často prvním odborníkem, který u ženy vysloví suspekci na zhoubný nádor prsu či jen preventivně odešle pacientku na vyšetření (MG) a tím i diagnostikuje zhoubný nádor prsu. Vzhledem k tomu, že se jedná o orgán gynekologem sledovaný a související i s gynekologickým (hormonálním) stavem pacientky, neztrácí ani v dalším terapeutickém a individualizovaném postupu gynekolog své místo.

Hlavním tématem tohoto sdělení je hormonální terapie pacientek s nádory prsu a právě hormonální léčba byla vždy spojována s činností gynekologa. V dnešní době nejen u nás, ale v celém civilizovaném světě jsou ženy u svých gynekologů každoročně preventivně vyšetřovány a některé i hormonálně léčeny (korekce menstruačního cyklu, hormonální kontracepce – ATK, hormonální substituční terapie nejrozličnějších hormonálních deficitů, hormonální manipulace s cyklem a s cílem blokady produkce vlastních hormonů či naopak stimulace jednotlivých endokrinních orgánů k produkci hormonů, či dokonce dočasná razantní substituce při programech IVF nebo trvalá substituce u genetických defektů jako např. Turnerův syndrom). Mnohé ženy svou terapii (ATK) vlastně za žádnou léčbu nepovažují, a tak je pro ně samozřejmá. Lékař – gynekolog však musí znát krátkodobá i dlouhodobá rizika jednotlivých hormonálních léčebných postupů u svých pacientek a korigovat aplikaci hormonálních preparátů u jednotlivých žen dle jejich anamnézy a míry rizika, zejména pro onkologická onemocnění. Na prvním místě to jsou v populaci nejjobávanější nádory prsu, onemocnění jednoznačně se týkající orgánu s jasnou hormonální dependencí.

Hormonální terapie v onkogynekologii

Využití hormonální terapie se však neomezuje jen na působení gynekologa. Hormonální terapie je modalitou využívanou v onkologii relativně dlouho, nejdříve spíše empiricky, ale s poznáním, že nádory nemusí být pouze lokálním onemocněním, ale onemocněním systémovým, se hormonoterapie stává nedílnou součástí komplexní onkologické terapie a v případě karcinomu prsu nenahraditelnou modalitou, samozřejmě v indikovaných případech.

Omezíme-li výčet maligních chorob léčených hormonálně, na ty, na nichž se podílí onkogynekolog, pak na prvním místě je zcela evidentně karcinom prsu, dále pak některé gynekologické zhoubné nádory, např. recidivující a metastázující karcinom endometria, případně ovaria, nedílnou součástí je i aplikace hormonální substituční léčby pacientkám s onkologickým, třeba i onkogynekologickým onemocněním a zároveň s klimakterickým syndromem, a v neposlední řadě jsou indikací k příslušné hormonální terapii s cílem zvýšení tělesné hmotnosti a podpoře fyzické a psychické kondice anorektické a kachetické stavy spojené s malignitou. Je samozřejmé, že léčba se uskutečňuje po konzultaci s onkologem, nejlépe v týmové spolupráci, ale monitorace efektu hormonální léčby je často v kompetenci gynekologa, zejména pokud se týká stavu a vlivu hormonální terapie na zevní a vnitřní genitál.

Historické reminiscence

Pokud se vrátíme k historii vlivu hormonálního stavu organismu na průběh onemocnění karcinomem prsu, již v roce 1836 si Ashley Cooper povšiml, že příznaky choroby se mění v průběhu menstruačního cyklu. Byla pozorována horší prognóza pacientek v mladším věku. V roce 1889 byl vysloven předpoklad regrese tumoru prsu a atrofie prsní tkáně po ovariectomii a první terapeutická bilaterální ovariectomie byla provedena v roce 1895, o 10 let později byla následována radiační kastrací.

Ve 40. a 50. letech 20. století byla popsána struktura estrogenu a progesteronu a také jejich fyziologický účinek. V 70. letech 20. století byl objeven estrogenový receptor (ER) a jeho role při aditivní hormonální terapii karcinomu prsu. Poté se hormonoterapie ocitá ve stínu bouřlivě se rozvíjející chemoterapie a její renesance přichází v 80. a 90. letech, kdy dochází k rozvoji nových přístupů k endokrinní terapii. Na přelomu 20. a 21. století se objevují nové hormonální preparáty a je popsán vliv hormonů na úrovni molekulární biologie. Zde se již dostáváme k současnému stavu, kdy další poznatky o působení hormonů na organismus modifikovaly postupy hormonoterapie u onkologických, ale i neonkologických pacientů.

Vliv hormonů na prsní tkáň

Empiricky i vědecky byl doložen vliv hormonů (estrogenu a gestagenu) jak na intaktní prsní (a endometriální), tak na tumorózní tkáň. Efekt však je zajištěn přítomností funkčních receptorů – estrogenových a progesteronových (ER a PR). Předpokládá se i mimoreceptorové působení hormonů, o čemž nepřímo svědčí

efekt hormonální léčby i u nádorů bez exprese hormonálních receptorů, ale tento fenomén může být podložen i zcela jinými mechanismy, jejichž popis jde nad rámec tohoto sdělení. Hlavní význam, převážně stimulační, je realizován působením estrogenu. Estrogen se v organismu vyskytuje ve třech základních formách: jako účinný estradiol, jeho metabolit estriol a neaktivní estron. Producenty endogenního estrogenu jsou ovaria, nadledviny a tuková tkáň (konverze pod vlivem enzymu aromatázy), další exogenní estrogены se do organismu dostávají ze životního prostředí jako fytoestrogény, mykoestrogény, xenoestrogény i iatrogeně jako hormonální substituční preparáty (HRT, ERT).

Estrogény hrají stimulační úlohu v proliferaci duktálního epitelu, ale i v kancerogenezi tumoru prsu, stejně tak jako neoponované estrogény v případě stimulace endometriální tkáně. Podle současného převažujícího názoru zastávají postavení promotoru. Mají vliv na proliferaci nádorových buněk, ovlivňují tedy růst karcinomu prsu, event. endometria a mohou demaskovat jeho dosud latentní formy a možná i urychlit jejich vývoj, ale nejsou schopny iniciovat maligní zvrát v metabolismu dosud normální buňky.

Pokus o eliminaci vlivu estrogenu na úrovni ER, stanoveného v prsní nádorové tkáni v roce 1967, byl zahájen v roce 1949, kdy byl vyroben první antiestrogen tamoxifen, klinicky pak do praxe zaveden roku 1969 a standardně užíván od roku 1971. I když je tamoxifen považován za zlatý standard a první volbu hormonální terapie karcinomu prsu, jeho efekt není u všech tumorů vybavených hormonálními estrogenovými receptory jednoznačný. V roce 1996 byly popsány 2 formy ER – alfa a beta s rozdíly ve vazebné afinitě a tkáňové variabilitě v zastoupení. Také byly objasněny aktivační funkce AF 1 a AF 2, kdy tamoxifen je schopen inhibovat pouze AF 2, nikoli i AF 1, jak dokážou čisté antiestrogény. Tamoxifen tak může paradoxně působit na nádorovou prsní tkáň v některých případech i stimulačně. Vliv na terapeutický efekt tamoxifenu mají i mutace estrogenových receptorů a také rozvoj estrogenové resistance u nádorů hormonálně léčených.

Dalším faktorem uplatňujícím se v kancerogenezi karcinomu prsu a souvisejícím s hormonální aktivitou je lokální tvorba estrogenu v prsu. Karcinomy prsů v 50–60 % vykazují vyšší aromatázovou aktivitu než periferie, dokázat jde i parakrinní stimulaci. Buňky nádoru prsu produkují navíc řadu růstových faktorů, ale i makrofágů a lymfocytů.

Nejasný vztah ke kancerogenezi má progesteronový receptor (PR), prokázáný ve tkáni karcinomu prsu v roce 1976. PR je indukován estrogény, které

zvyšují v prsu jeho koncentraci. Expres PR v nádorové tkáni je pokládána za prognostický faktor.

Hormonální terapie karcinomu prsu 1. linie

Faktem zůstává, že přes všechny nové skutečnosti a pochybnosti se tamoxifen, první klinicky dostupný SERM (selektivní modulátor estrogenových receptorů), široce při hormonální léčbě uplatňuje. Jde o syntetický nesteroidní antiestrogen působící jako agonista a antagonistu estrogenových receptorů. Jeho mechanismem účinku je antiestrogenní aktivita probíhající kompeticí s estrogenem na vazebném místě ER (antagonista). Standardní dávkování je 20 mg/denně p.o. Doporučená doba aplikace v adjuvantní terapii je 5 let při zachování pravidel o kontraindikacích (alergie, tromboembolie a poruchy jaterních funkcí v anamnéze). Dle závěrů kongresu ASCO v San Antoniu v roce 2012 je ale doporučena i tzv. prodloužená adjuvance na dobu 10 let! Možná je i neoadjuvantní terapie (trvající řádově měsíce) a řízená onkologem v rámci předoperační přípravy. Dalším důvodem aplikace tamoxifenu je paliativní léčba inoperabilních stadií či léčba operace neschopných či odmítajících většinou starších patientek s hormon dependentním karcinomem prsu.

Indikací k použití tamoxifenu je:

- endokrinní terapie 1. linie u patientek v postmenopauze s Ca mammae ER+ (adjuvantní i neoadjuvantní, případně paliativní),
- endokrinní terapie u patientek s Ca endometrii.

Méně často pak:

- anovulační sterilita s normoprolaktinemií
- mastodynie
- chemoprevence

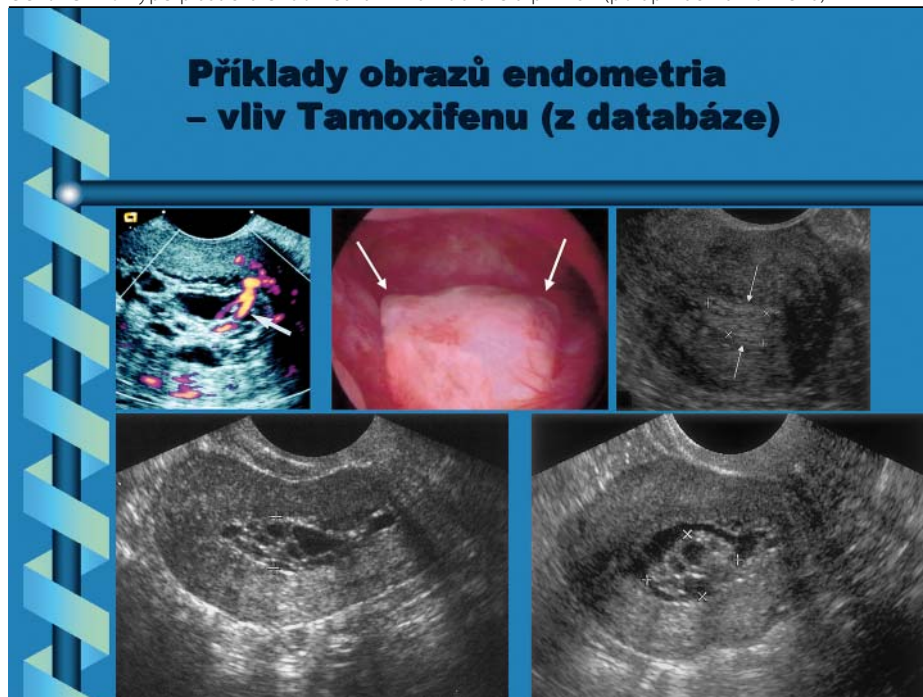
Cíle užití tamoxifenu v onkologii jsou obecně známé:

- redukce rizika recidivy Ca mammae o 47 %,
- redukce mortality o 25 %,
- redukce výskytu karcinomu kontralaterálního prsu o 47 %,
- redukce kostní demineralizace.

Dnes je již jasné, že nádory mohou vyvinout rezistenci na tamoxifen (zejména ty s expresí HER/2 neu receptoru) a liší se i jeho účinky u nádorů s rozdílným fenotypem.

Tamoxifen však působí i jako **agonista ER**. Snižuje hladinu cholesterolu v krvi, chrání do jisté míry pacientky – uživatelky před osteoporózou a má vliv na sliznici děložní. Právě **patologie endometria** je styčným momentem, kdy při

Obrázek 1. Hyperplastická endometrium v UZ obraze a při HSK (po aplikaci Tamoxifenu)



léčbě karcinomu prsu se protíná práce onkologa, který řídí hormonální terapii, a gynekologa, který ji ve své oblasti monitoruje.

Nepříznivé účinky tamoxifenu na organizmus vyplývají právě z jeho povahy tzv. silného antiestrogenu a slabého estrogenu. Mezi nejčastější **nepríznivé účinky** patří:

- vasomotorické (návaly horka, pocení)
- deprese
- změny hmotnosti
- hluboké flebotrombózy, embolie
- oční komplikace
- vaginální změny (atrofická vaginitis)
- gynekologické krvácení
- hyperplazie endometria (obrázek 1)
- karcinogenita (Ca endometrii)

To jsou potíže, které většinou řeší pacientka se svým gynekologem, který ovšem o její anamnéze (Ca mammae) a její onkologické léčbě (hormonální terapie tamoxifenem či jiným preparátem) musí vědět. Patologie reprodukčního systému pod vlivem tamoxifenu závisí na kumulativní dávce, ale i na dalších dispozičních faktorech (obezita, počet a funkčnost hormonálních receptorů, přítomnost dalších receptorů, genetické předpoklady, příp. další terapeutická agens, event. interní onemocnění).

Patologie reprodukčních orgánů ovlivněná tamoxifenem může být buď symptomatická a nebo asymptomatická.

Symptomatická:

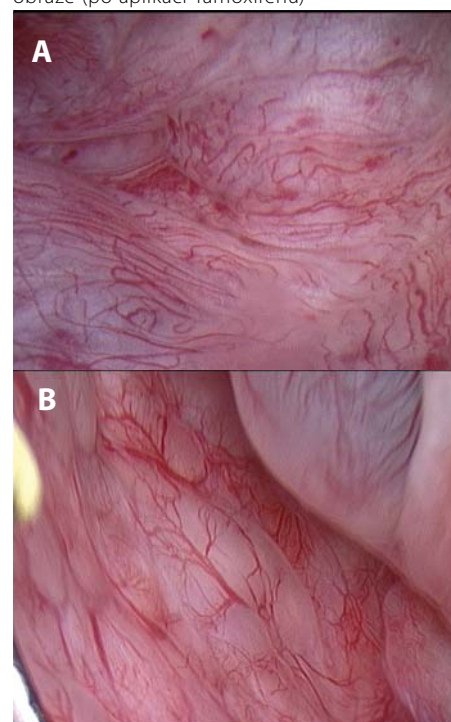
- krvácení
- špinění

- exacerbace endometriózy
- atrofická vaginitis

Asymptomatická:

- UZ šíře endometria
- endocervikální, endometriální polypy
- hyperpazie endometria
- endometriální karcinom
 - děložní sarkom
 - zvětšení myomů
 - ovariální cysty

Obrázek 2a, b. Endometrium v hysteroskopickém obraze (po aplikaci Tamoxifenu)



Retrospektivní studie – patologie endometria u patientek s Ca mammae

K ověření hypotézy o vlivu hormonální terapie tamoxifénem na stav endometria jsme na naší Gynekologicko porodnické klinice 3. LF UK a FNKV přistoupili retrospektivně. Za období 7 let (2003–2009) jsme vytvořili soubor 86 patientek, všechny s diagnózou karcinomu prsu (C 50), které v uvedeném období podstoupily biopsii endometria. Biopsie byla prováděna metodou probatorní kyretáže nebo při hysteroskopii (obrázek 2a, b). Indikací k biopsii byly buď symptomatické potíže (krvácení, špinění) (22 %) nebo asymptomatické (78 %) zjištění patologie endometria (v UZ obraze).

Indikace k biopsii endometria u asymptomatických žen vyplývají z jeho charakteristiky v UZ obraze:

- tloušťka sliznice nad 5 mm
- homogenita/nehomogenita sliznice
- polypózní sliznice
- cystičnost sliznice
- ohraničení proti myometriu
- suspektní Dopplerův obraz

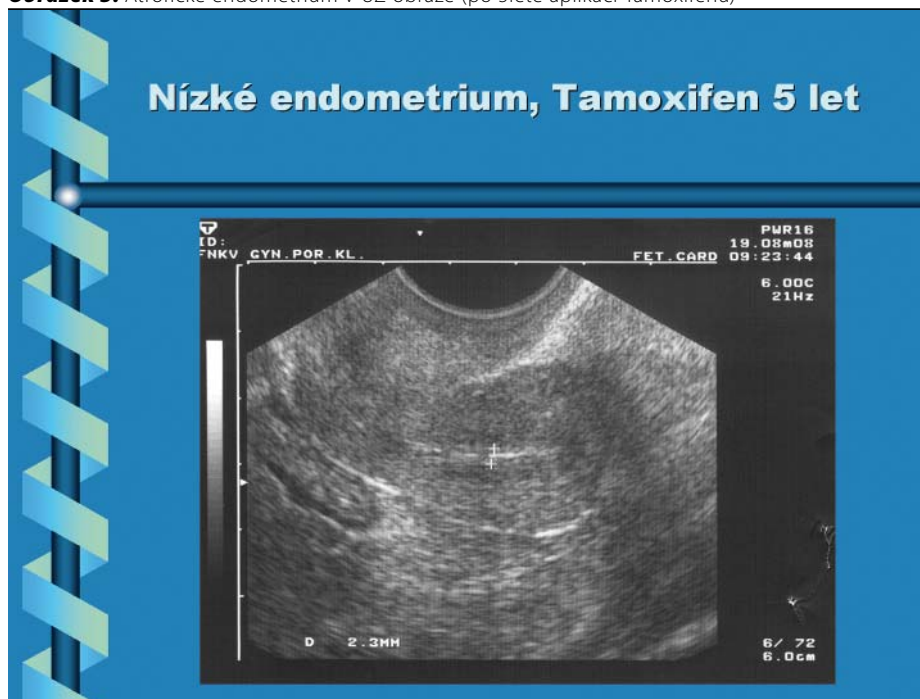
Histologické nálezy u souboru 86 patientek (zahrnuje i opakovaně prováděné odběry při absenci hodnotitelného materiálu):

atrofické endometrium	23 (obrázek 3)
atrofické cystické endometrium	8
proliferativní, sekreční endometrium	16
endometriální polyp	8
glandulárně cystická hyperplazie	7 (obrázek 4)
prostá hyperplazie	13
atypická hyperplazie	2
submukózní leiomyom	2
endometriální karcinom	7

Rozbor histologických nálezu

Zcela dle očekávání byl nalezen poměrně **vysoký počet endometriálních patologií** u postmenopauzálních žen. I u žen bez maligního onemocnění prsu dochází velmi často ke gynekologickému krvácení nebo suspektnímu nálezu endometria v sonografickém obraze při běžném pravidelném vyšetření prováděném ambulantně gynekologem pomocí UZ vaginální sondy. Takovéto vyšetření je u postmenopauzálních žen každoročně doporučováno i bez souvislosti s užíváním hormonálních preparátů různého druhu. Výše byla uvedena kritéria, která jsou indikací k biopsii endometria za účelem vyloučení patologie, vč. karcinomu endometria. Nejvýraznějším kritériem je výška sliznice, kde je empiricky stanovena hranice na 5 mm, která je hodnocena u asymptoma-

Obrázek 3. Atrofické endometrium v UZ obraze (po 5leté aplikaci Tamoxifenu)



tických žen jako normální. U symptomatických žen i při nižší hodnotě je nutno biopsovat sliznici děložní k vyloučení agresivního karcinomu endometria vycházejícího z atrofického endometria a rychle se šířícího do myometria. Tento typ karcinomu navíc není hormonálně závislý a jeho prognóza proti hormon-dependentnímu typu, vycházejícímu z hyperplastického endometria, je horší. Histologické nálezy v našem souboru v podstatě kopírují nálezy v analogických souborech žen bez Ca mammae. Jinak řečeno nebyl potvrzen předpoklad výrazného karcinogenního vlivu agonisticky působící složky tamoxifenu na endometriální tkáň.

V souboru 86 patientek s diagnózou Ca mammae (C 50) se vyskytlo 7 případů se současnou biopsií odhalenou diagnózou Ca endometria (C 54), ale jen 4 z nich užívaly tamoxifen:

- 3 diagnostikovány v průběhu aplikace tamoxifenu (1,5, resp. 5 a 5 let)
- 1 za 5 let od skončení 5leté aplikace tamoxifenu (nádorová triplicita, DM, hypertenze)
- další 3 bez souvislosti s hormonální terapií (neindikována pro ER a PR negativitu)

Relativně malý počet patientek, u nichž byl zjištěn karcinom endometria při jinak velmi hojně aplikované terapii antiestrogeny u patientek s karcinomem prsu si vysvětlujeme pečlivým dohrzováním indikací a kontraindikací jeho užívání, zejména nepřekročením 5leté doporučené doby aplikace. Ostatní zjištěné karcinomy endometria u 3 patientek, které tamoxifen neužívaly, lze při-

čítat jejich genetické, familiární či jiné dispozici vč. rizikových a predispozičních faktorů platných u endometriálních karcinomů, jako je interní morbidita (obezita, DM, hypertenze).

Nicméně gynekologové se musí vyrovnat s patologickými nálezy endometria, a to dosti častými, které u svých patientek a zároveň patientek léčených onkologem pro Ca mammae nacházejí při sonografickém vyšetření v rámci pravidelných gynekologických kontrol. U patientek bez dělohy (po hysterektomii z různých důvodů, včetně kastrací) možný negativní stimulační vliv tamoxifenu na endometrium odpadá. U všech ostatních patientek však nebezpečí vzniku patologie endometria trvá, více pak vzhledem ke genetickým a familiárním odhaleným i neodhaleným vlivům, u patientek léčených antiestrogeny terapií. Přesto dosud neexistuje žádný závazný standardní algoritmus jak tyto postižené pacientky sledovat. Protože nelze předem odhadnout reakci endometria na tamoxifen, nelze ani vytipovat (snad s výjimkou jednoznačných rizikových faktorů pro Ca endometria – trias obezita, hypertenze, DM a genetické mutace Lynchův syndrom II – zahrnující gen podmiňující vznik adenokarcinomů různých lokalit), ohroženou skupinu žen, u nichž lze očekávat patologii endometria různého stupně.

Algoritmus dispenzární gynekologické péče žen s onkologickou hormonoterapií

Na naší klinice, kde jsou léčeny ženy s gynekologickými malignitami a nádory prsu,

a ve spolupráci s onkology a také terénními gynekology pečujícími o pacientky s Ca mammae, se snažíme o dodržení určitého algoritmu dispenzarizace postmenopauzálních pacientek léčených adjuvantně tamoxifenem:

Asymptomatické ženy

- UZ endometria před zahájením hormonální terapie
- při sliznici do 5 mm zahájit hormonální terapii
- kontrolní sono endometria za 3–6 měsíců (s ohledem na další rizikové faktory – DM, obezita, hypertenze, známé děložní patologie-myomy)
- při výšce sliznice do 5 mm pokračovat v tamoxifenu a další UZ kontrola v rámci pravidelné běžné gynekologické prohlídky, při negativitě UZ pak každoročně
- při výšce 6 mm (resp. 8 mm) a více, tj. suspektním UZ obraze, nutná biopsie endometria a dle výsledku:

1. malignita, atypie příp. sdružená indikace následuje operační řešení (hysterektomie s adnexektomií).

2. benigní nález: a) pokračuje v tamoxifenu a kontrolní UZ za 3–6 měsíců; b) nebo výměna hormonálního preparátu (obvykle za inhibitor aromatázy); c) v případě recidivující patologie a opakovaných chirurgických výkonech (probatorní kyretáž, hysteroskopie s biopsií endometria) zvážit preventivní operační řešení (hysterektomie s adnexektomií), alternativou je ablace endometria per hysteroskopiam nebo pokus o zavedení IUD (Mirena s progestinem). Bohužel není dle SPC platného pro preparát MIRENA dnes doporučováno uvedený preparát v této indikaci použít. Jako kontraindikace je zmiňován možný stimulační vliv progestinu na tumory s pozitivními progesteronovými receptory.

Vše závisí na posouzení individuální míry rizika a spolupráci informované pacientky. Na specializované mamologické ambulanci naší Gynekologicko-porodnické kliniky jsme v minulosti experimentálně zavedli IUD s progestinem několika postmenopauzálním pacientkám s Ca mammae (s tumory s pozitivními estrogenovými a negativními progesteronovými hormonálními receptory) léčenými tamoxifenem. Výsledky této kombinované léčby byly dobré (obrázek 5), ale od této metody ochrany endometria jsme z výše uvedených důvodů ustoupili. Nevýhodou byla i vysoká cena IUD, hrazeného pacientkou a někdy i malá akceptace inzerce IUD postmenopauzální ženou, neboť nitroděložní tělísko je vnímáno jako výhradně kontracepční prostředek.

Obrázek 4. Glandulárně cystické hyperplastické endometrium (UZ a histologický obraz po 1roční aplikaci Tamoxifenu)



Symptomatické ženy

Vždy biopsie endometria:

1. při malignitě adekvátní operační řešení (minimálně, hysterektomie s adnexektomií, event. výkon na lymfaticích a parametriích).
2. při benigním nálezu: a) pokračuje v tamoxifenu s rizikem; b) změna preparátu na inhibitor aromatázy a další UZ kontrola za 3 měsíce; c) v případě opakování krvácení či elevaci výšky endometria i při změně preparátu uvažovat o radikálním (operačním) řešení.

Na našem pracovišti je i gynekologické vyšetření, včetně UZ vyšetření dělohy vaginální sondou se zaměřením na endometrium a adnexa nedílnou součástí při diagnostice Ca mammae. V případě suspektního nálezu je indikován operační gynekologický výkon (probatorní kyretáž, hysteroskopie s biopsií endometria, případně kastační operace) provedený v jedné narkóze při plánovaném terapeutickém výkonu pro Ca mammae.

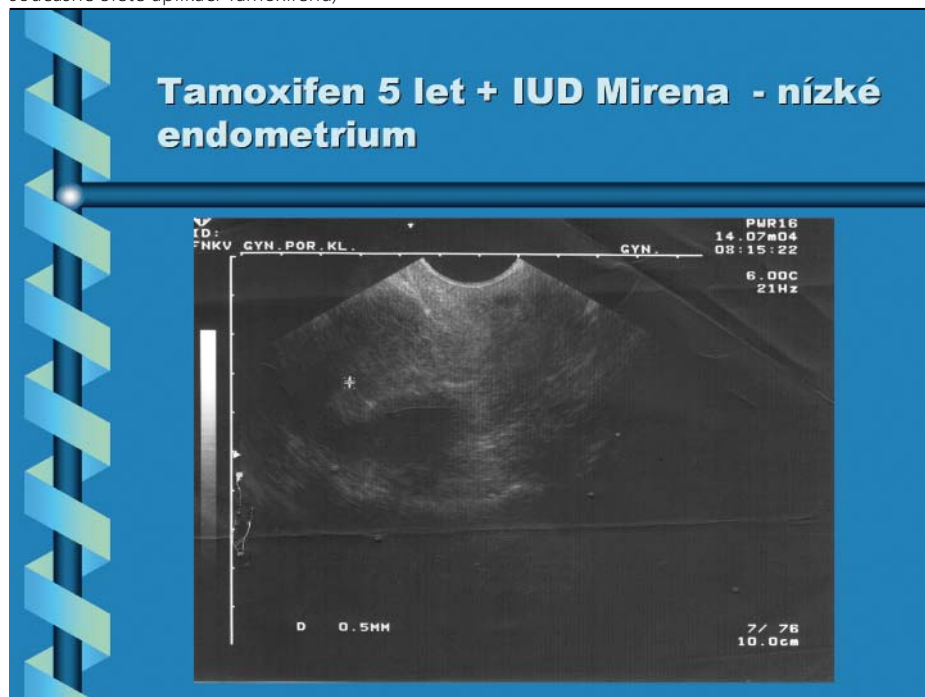
Vzhledem k tomu, že dosud není vypracován efektivní algoritmus dispenzární péče a monitorace možných patologií endometria, vycházíme při námi používaném algoritmu z obecných postulatů gynekologické péče o postmenopauzální pacientky (každoroční gynekologické preventivní vyšetření včetně onkologické cytologie a UZ dělohy vaginální sondou se zaměřením na endometrium) a přítomnosti rizikových faktorů u selektované populace pro vznik Ca endometria (Ca mammae, genetické zatížení, hormonální terapie, HRT, interní polymorbidita podmiňující hyperestrinismus s dopadem na endometrium) při úpravě frekvence monitoračních vyšetření.

Přesto se nabízejí **otázky ztěžující detekci maligních nálezů** a jejich odlišení od nemaligních afekcí endometria:

- vysoce suspektní UZ obraz endometria nekoreluje s chudým obrazem a nálezem při hysteroskopickém vyšetření a předpokládanou histologií (velké množství falešně UZ suspektních obrazů)
- vracet se při histologické negativitě endometria zpět k tamoxifenu nebo volit změnu hormonální terapie za jiný preparát (IA)?
- pokračovat v tamoxifenu a riskovat jeho další stimulační vliv a další biopsie? A kolikrát?
- změkčit UZ kritéria suspekce patologie endometria (výška do 8 mm)?
- zpřesnění diagnostiky endometria další neinvazivní metodou? (Dopplerův UZ obraz – není dosud žádná studie potvrzující validitu vyšetření korelovanou histologií)
- ekonomická stránka versus onkologický cost – benefit hormonální terapie (relativně laciný antiestrogen a mnohonásobně dražší, ale v onkologických parametrech výhodnější IA – viz studie ATAC, ITA, TEAM, BIG 1–98, IES, MA-17, ERBSTCG a další)
- zvážit individuální míru rizika a přínos hormonoterapie (genová analýza pomocí microarray – experimentální záležitost)?

Není evidentně možné na všechny tyto otázky žádat odpověď od gynekologa. Gynekolog je členem terapeutického týmu, který léčí pacientky s nádory prsu a odvádí svůj díl práce. Onkolog s vyhodnocením zjištěných informací (o pacient-

Obrázek 5. Dutina děložní s nízkým endometriem a zavedeným IUD Mirena (po dobu 5 let a po současné 5leté aplikaci Tamoxifenu)



ce i tumoru) na základě doporučených guide lines s přihlédnutím k prediktivním a prognostickým faktorům řídí terapii, gynekolog mu na základě jím provedených vyšetření může pomoci s výběrem vhodného hormonálního preparátu. Jinými slovy stanoví kontraindikaci z gynekologického hlediska aplikace antiestrogenu pro jeho nežádoucí účinky v individuálním případě.

Závěr

Karcinom prsu je možné v širším slova smyslu pokládat za civilizační chorobu, daň našemu západnímu životnímu stylu („western life style“), se všemi negativními vlivy od stravovacích návyků přes nejrůznější stresové faktory. Posuzujeme-li epidemiologii této choroby, pak její prevalence, incidence i mortalita z ní činí problém medicínský, etický, společenský i ekonomický.

I pacientky s karcinomem prsu jsou gynekologicky sledovány. Mnohé vzhledem na rizikovost (hereditární faktory, hormonální léčba) i intenzivněji než běžná populace. U některých si hormonální manipulace (kastrace, biopsie

endometria, hormonoterapie) vyžádá jejich onkologický statut, jiné akvírují patologické stavy genitálu během onkologické léčby ať již v souvislosti s touto léčbou nebo i bez ní.

Pouze multimodální přístup k prevenci, diagnostice a terapii gynekologických patologií může situaci a zdravotní stav i kondici pacientek s karcinomem prsu postupně zlepšovat. Z tohoto pohledu je postavení gynekologa v týmu odborníků řešících problematiku tohoto onemocnění oprávněně nezastupitelné.

Podpořeno z výzkumného projektu PRVOUK P 27/2012 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Research Project Charles University in Prague, PRVOUK P 27/2012.

Literatura

1. Bouda J, Štěpán J, Svoboda T, et al. Sledování pacientek léčených tamoxifenem pro karcinom prsu. *Praktická gynekologie* 2006; 10(2): 60–63.
2. Lech M, Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. *The European Journal of Con-*

traception and Reproductive Health Care, September 2006; 11(3): 162–168.

3. Ingle J, Dowsett M. *Advances in Endocrine Therapy of Breast Cancer*. Library of Congress Cataloging –in-Publication Data, 2004, Canada.
4. Rayter Z, Mansi J. *Medical Therapy of Breast Cancer*, Cambridge University Press, 2003.
5. Kult D, Svoboda B, Havránková A. Patologie endometria u postmenopauzálních pacientek s karcinomem prsu léčených tamoxifenem. *Praktická gynekologie* 3/2004, 39–41.
6. Ansbacher R, Advincula A. Endometrial polyp secondary to tamoxifen therapy. *Fertility and Sterility* 2003; 80(1): 216–217.
7. Vosse M, Renard F, Coibion M, et al. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 101: 58–63.
8. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2000; 18(20): 3464–3470.
9. Andia D, Lafuente P, Matorras R, et al. Uterine side effects of treatment with tamoxifen. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 92: 235–240.
10. Žaloudík J. Aktuální témata hormonální regulace nádorového růstu. 6th International Congress on Hormones and Cancer, Jerusalem, Israel, 5–9. 9. 1999.
11. Juneja M, Jose R, Kekre AN, et al. Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002; 76: 279–284.
12. Hann L, Gretz E, Bach A, et al. Sonohysterography for Evaluation of the Endometrium in Women Treated with Tamoxifen. *American Journal of Radiology*, 2001; 177: 337–342.
13. Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, et al. Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2001; 75: 257–262.
14. Donát J. Současný pohled na hormonální léčbu po menopauze. *Klimakterická medicína* 2010; 15(1): 5–9.
15. Novotná M. Postavení ultrazvuku a hysteroskopie ve sledování patologií Endometria. *Klimakterická medicína* 2012; 17(1): 10–12.
16. Bendová M. Hormonální terapie pacientek s nádory prsu z pohledu gynekologa. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2011; 20(4): 471–482.

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 16. 6. 2014

MUDr. Marie Bendová, CSc.

*Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
bendova.marie@seznam.cz*