ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Рожкова, Е.В. Меских

ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий

TREATMENT FOR BENIGN DISEASES OF THE BREAST

N.I. Rozhkova, Ye.V. Meskikh

Russian Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies

The efficacy and safety of Indinol (ZAO Mirax-pharma) used in different types of mastopathy were clinically studied to define its place in drug therapy for benign diseases of the breast.

More than 500 women were comprehensively studied. The study involved physical examination, mammography, ultrasonography, needle biopsy, followed by cytological, histo-, and immunohistochemical studies to determine tissue predictors, as well as a gynecologist's examination and an endocrinologist's consultation if comorbidity was present. Indinol was given as 2 capsules to all the patients twice daily irrespective of the revealed abnormality, with a further monitoring for 3–6 months.

Indinol was ascertained to be an effective and safe drug in the treatment of different forms of mastopathy alone and in combination with gynecological diseases.

The benefit from the use of Indinol develops gradually, by peaking 6 months after the initiation of therapy, which is probably to be associated with the depth mechanisms of action on the regulation of hormonal and metabolic processes in the body.

Введение

В последние годы возросло число пациенток, обращающихся в различные лечебные учреждения по поводу доброкачественных заболеваний молочной железы. Самым распространенным среди них является мастопатия, встречающаяся у 20–40% женщин в возрасте от 30 до 50 лет. Мастопатию как заболевание описал впервые J. Velrean в 1838 г.

Мастопатия — дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Эта группа заболеваний представляет интерес для изучения не только в связи со значительной частотой их встречаемости, но и, главным образом, потому, что они, по мнению ряда авторов, являются фоном для развития рака молочной железы. Известно, что риск развития рака молочной железы на фоне мастопатии увеличивается в 4–37 раз.

Систематизация различных видов мастопатии, входящих в синдром диффузных перестроек молочной железы, необходима ввиду несоответствия многообразия вариантов мастопатии ограниченному стереотипам лечения.

В молочных железах женщины в репродуктивный период часто происходит смена пролиферативных и регрессивных изменений в эпителиальных и опорных тканях. Нарушение регуляции этих процессов приводит к диффузным перестройкам. Они проявляются в виде диффузных и диффузно-узловых изменений. Различают несколько форм диффузных мастопатий, которые находят свое отображение на рентгенограммах и при морфологическом исследовании:

— диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);

— диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) с преобладанием фиброзного компонента;

— диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента;

— смешанная форма диффузной ФКМ;

— склерозирующий аденоз.

Степень выраженности этих процессов по маммограммам определяется условно соотношением соединительнотканно-железистого комплекса и жирового фона.

Несмотря на то что история лечения мастопатии насчитывает более 100 лет, до настоящего времени нет стандартных программ лечения различных вариантов мастопатии. Отсутствует единая модель патогенетической терапии. Остаются неясными вопросы, касающиеся продолжительности терапии, обеспечивающей нормализацию гормонально-метаболических показателей.

Учитывая эти обстоятельства, мы провели клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Индинол (ЗАО «МираксФарма») при различных видах мастопатии с целью определить его место в лекарственной терапии доброкачественных заболеваний.

Действующим веществом препарата Индинол является индол-3-карбинол — вещество, обладающее способностью к множественной фармакологической коррекции молекулярно-биологических процессов [1].

Индол-3-карбинол обладает способностью:

- нормализовывать обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование 2-гидроксиэстрона;

- тормозить патологическую клеточную пролиферацию посредством блокады внутриклеточных путей передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов (EGF, IGF) и цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1), а также нейтрализацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B;

- индуцировать апоптоз в опухолевых и опухолеподобных клетках через систему Вах-Вс1.

Материалы и методы

Комплексно обследованы более 500 женщин. Обследование включало клинический осмотр, маммографию, ультразвуковое исследование, аспирационную биопсию с последующим цитологическим, гисто- и иммуногистохимическим исследованием для определения тканевых факторов прогноза, а также гинекологический осмотр и консультацию эндокринолога при наличии сопутствующей патологии.

Выделены группы больных ($n=93$) в возрасте от 20 до 50 лет со следующими нозологическими формами:

- выраженная ФКМ с преобладанием кистозного компонента — 25 (26,8%) человек;
- выраженная диффузно-узловая ФКМ — 18 (19,4%) человек;
- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз) — 15 (16,1%) человек;
- диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента — 12 (12,9%) человек;
- диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента — 16 (17,2%) человек;
- склерозирующий аденоз — 7 (7,6%) человек.

86 (92,5%) больных предъявляли жалобы на боли (масталгии) в молочных железах разной степени выраженности. Уплотнение в молочных железах пальпировалось у 40 (38%) женщин, синдром сецернирующих молочных желез был выявлен у 15 (14,2%), а сопутствующая патология — у 20 (19%). Сопутствующие заболевания включали аденомиоз — 12 (11,4%) больных, миому матки — 4 (3,8%), аутоиммунный тиреоидит — 4 (3,8%).

При рентгенологическом исследовании у больных с выраженной ФКМ с преобладанием кистозного компонента структура молочной железы была представлена чередованием просветлений и затемнений округлой, овальной или неправильной формы в сочетании с хаотически расположенными плотными фиброзными тяжами и отеком тканей. При ультразвуковом исследовании определялись множественные кистозные образования от 0,5 до 1,5 см в диаметре.

При выраженной диффузно-узловой ФКМ отмечалось преобладание плотного «ячеистого» фона с отеком тканей; при ультразвуковом исследовании обеих молочных желез кист мало, их размеры не превышали 1 см в диаметре. Рентгенологическая картина диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента и диффузной ФКМ с преобладанием фиброзного компонента была схожей и характеризовалась наличием множественных теней неправильной формы с нечеткими расплывчатыми контурами. Каждая тень соответствовала участку лобулярной гиперплазии. В совокупности очаги затемнения давали неоднородную неравномерную тень, занимающую почти всю молочную железу. При ультразвуковом обследовании молочных желез узловых образований не определялось.

Диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента в рентгенологическом изображении была предста-

влена пестрым неоднородным рисунком, обусловленным чередованием жировой, соединительной и железистой ткани. Кроме того, можно было увидеть уплотнения — округлые, овальные или с вдавлениями от соседних кист. Диаметр кист при ультразвуковом исследовании колебался от 0,3 до 2 см. Все они были с четкими, ровными контурами.

Рентгенологически склерозирующий аденоз имел большое сходство с обычной диффузной ФКМ, но его особенностью было скопление множества мельчайших известковых включений размерами от 50 до 600 мкм, имеющих довольно правильную форму. При ультразвуковом обследовании молочных желез узловых образований выявлено не было.

Пункционная аспирационная биопсия проводилась в 41 (44%) случае. При кистах больших размеров (более 1,5–2 см в диаметре) — по клиническим данным (25%) и под контролем УЗИ (15%).

В 4% случаев при подозрении на рак аспирационная биопсия проводилась под контролем стереотаксической приставки и системы «пистолет — игла». Цитологическое и гистологическое подтверждение диагноза было получено во всех случаях. Определялись тканевые факторы прогноза Her-2/neu, p53, Ki67, факторы соотношения апоптоза и пролиферации.

Больным, у которых были выявлены сопутствующие заболевания, проводилось дополнительное обследование, включавшее анализ крови на гормоны (ТТГ, Т3, Т4, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, эстрадиол, прогестерон и пролактин), ультразвуковое исследование щитовидной железы, гинекологическое обследование, в том числе ультразвуковое исследование органов малого таза. У 11,4% пациенток был выявлен аденомиоз, сопровождавшийся повышенным содержанием эстрогена в крови, у 3,8% — миома матки без изменения уровня гормонов крови и у 3,8% — аутоиммунный тиреоидит с изменением гормональной формулы в сторону повышения уровня ТТГ и Т3.

Результаты и обсуждение

Индинол был назначен всем больным независимо от выявленной патологии по 2 капсулы 2 раза в день с последующим контролем в течение 3–6 мес.

Через 3 мес был проведен контроль, включающий клинический осмотр, маммографию, ультразвуковое исследование и дополнительное обследование у 14,2% больных с сопутствующей патологией (анализ крови на гормоны, ультразвуковое исследование органов малого таза и щитовидной железы).

После проведенного 3-месячного курса лечения Индинолом в ходе комплексного обследования получены следующие результаты.

У больных ФКМ с преобладанием кистозного компонента, диффузно-узловой ФКМ, диффузной мастопатией с преобладанием железистого компонента и диффузной ФКМ с преобладанием кистозного компонента отмечен положительный эффект. Субъективно — уменьшение масталгии, объективно — уменьшение плотности тканей и отека на маммограммах.

При диффузной ФКМ с преобладанием фиброзного компонента и склерозирующем аденозе положительный эффект проявился в виде изменения характера масталгий — больные не предъявляли жалоб на боли в молочных железах. Рентгенологическая и сонографическая картина, как и ожидалось, осталась прежней.

Побочные эффекты от приема препарата наблюдались в пяти случаях: аллергическая реакция по типу крапивницы (1), тошнота (2) и нарушение менструального цикла (2). Препарат был отменен.

Далее монотерапия Индинолом проводилась 88 (94%) больными.

Контроль через 6 мес выявил нарастание положительного эффекта от приема Индинола.

- Масталгия не отмечена у 90,5% больных, 2% больных отмечали значительное уменьшение болей.

- На рентгенограммах и сонограммах молочных желез отмечались уменьшение плотности тканей, ис-

чезновение отека и уменьшение размера на 2—3 мм (с 1,2—1,0 до 0,8—0,7 см в диаметре) — при диффузно-узловой ФКМ, диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента и диффузной ФКМ с преобладанием кистозного компонента.

- У всех больных с аденомиозом и повышенным содержанием эстрогена в крови отмечалась положительная динамика в виде нормализации гормонального фона.

Таким образом, Индинол оказался эффективным и безопасным средством лечения различных форм мастопатии, в том числе у больных с сочетанной патологией в гинекологической сфере.

Эффект от применения Индинола развивается постепенно, достигая максимума через 6 мес после начала применения, что связано, предположительно, с глубинными механизмами воздействия на регуляцию гормональных и метаболических процессов в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М.; 2005. с. 17—8.

2. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. М., Рондо; 1997. с. 3—4.

3. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы. М., Стром; 2000. с. 62—70.

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Переводчикова, Д.В. Филоненко

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) — опухоль, при которой лекарственное лечение является важнейшим компонентом комплексной терапии. При операбельном («раннем») РМЖ использование адъювантной системной терапии улучшает результаты лечения, повышая общую и безрецидивную выживаемость больных, у больных же с диссеминацией процесса, т.е. при метастатическом РМЖ (МРМЖ) химио- и гормонотерапия являются основными методами лечения, позволяя получить выраженный клинический эффект в виде полной (ПР) либо частичной ремиссии (ЧР) различной продолжительности у 40—70% больных. Однако даже в случае достижения полной клинической ремиссии при МРМЖ всегда сохраняется риск рецидива заболевания и возникновения лекарственной устойчивости.

Отдельные сообщения о длительном безрецидивном течении пока не изменили того положения, что в стадии диссеминации РМЖ не излечивается полностью.

Достижения современной терапии позволили изменить характер течения ряда онкологических заболеваний, в частности МРМЖ, превратив их по сути в хронические. Соответственно возрастает необходимость в разработке терапевтических режимов, не обладающих перекрестной устойчивостью, для использования

у больных, получавших ранее адъювантную терапию либо уже лечившихся по поводу метастазирования.

Среди современных противоопухолевых препаратов, вошедших в клиническую практику за последнее десятилетие, одним из наиболее популярных является гемцитабин, выпускаемый фирмой Lilly под названием Гемзара. Этот препарат отличается широтой действия, активностью при ряде солидных опухолей человека, в том числе при РМЖ, а также удовлетворительной переносимостью и возможностью успешного комбинирования с другими противоопухолевыми препаратами.

Гемцитабин является аналогом природного дезоксицитидина и представляет собой 2-дезоксидифторцитидина монохлорид. Его цитотоксическое действие обусловлено ингибированием синтеза ДНК и трифосфатами гемцитабина, образующимися в процессе внутриклеточного метаболизма.

Стандартным режимом применения гемцитабина является 30-минутная внутривенная инфузия в дозе 1000 мг/м² еженедельно в течение 3 нед с последующим перерывом в 1 нед, т.е. введение препарата в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса, либо применение в дозе 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла.

С изменением темпа введения гемцитабина меняются его противоопухолевая активность и переносимость.