

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.М. Демидов, Д.А. Демидов, С.А. Лан

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия,
кафедра онкологии и медицинской радиологии
МУ ГКБ №40, г. Екатеринбург

Демидов Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии,
620102, Россия, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189,
тел. 8 (343) 266-97-51, 8-902-260-27-57,
e-mail: demidov_da@gkb40.ur.ru

В статье представлен сравнительный анализ результатов исследования морфоструктуры и иммуногистохимии очаговой формы фиброзно-кистозной мастопатии. В исследовании участвовали 683 пациентки, из них получали традиционное лекарственное лечение - 251, комбинированное лечение - 225, магнитотерапию сложно модулированным низкочастотным электромагнитным полем - 207. Анализ полученных данных установил, что эффективные методы лечения предрака снижают индекс пролиферативной активности.

Ключевые слова: очаговая форма фиброзно-кистозной мастопатии, пролиферативная активность, Ki 67, магнитотерапия.

COMPARATIVE ESTIMATION AND PERFECTION OF METHODS OF SECONDARY PREVENTION OF BREAST CANCER

D.A. Demidov, S.M. Demidov, S.A. Lan

The Ural State Medical Academy, the chair of Oncology and Medical Radiology
Municipal City Clinical Hospital №40, Yekaterinburg

The article presents a comparative analysis of morphological structure and immunohistochemical study of local forms of fibro-cystic mastopathy. The study involved 683 patients, of whom 251 patients received traditional drug treatment, 225 patients received combined treatment and 207 patients received magnetic therapy of complex-modulated low-frequency electromagnetic field. The analysis of the received data found that effective treatments for pre-cancer lower index of proliferative activity.

The key words: local form of fibro-cystic mastopathy, proliferative activity, Ki 67, magnetotherapy.

Введение

Общепризнано, что наиболее перспективным направлением снижения заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в настоящее время является вторичная профилактика: раннее выявление и лечение предопухолевых заболеваний молочных желез, ранняя диагностика путем различных вариантов скрининга, так как эффективные пути первичной профилактики опухолей пока не разработаны, и нарастание частоты заболеваемости находится вне реального контроля [1,2,4]. В настоящее время обнаружено не менее 80 факторов риска РМЖ, и их поиск постоянно продолжается [3,5]. Невозможно выделить основные факторы и

тем более подвергнуть их контролю. Это еще раз подтверждает сложности первичной профилактики РМЖ. Это определяет необходимость не только выявления предопухолевых состояний молочной железы, но и их лечения. Сложившаяся ситуация настоятельно требует внедрения в лечебную практику новых современных технологий, учитывающих особенности патогенеза пролиферативных дисплазий молочной железы, направленных на достижение длительного терапевтического эффекта, снижение медикаментозной нагрузки на организм женщины, сокращение частоты рецидивов предрака, малигнизацию и улучшение качества жизни.

Цель исследования

Улучшить результаты вторичной профилактики рака молочной железы.

Материалы и методы

В работе представлены результаты исследований, проведенных на базе клиники онкологии УГМА, городского маммологического центра г. Екатеринбурга, центральной научно-исследовательской лаборатории УГМА в период с 01.09.2004 г. по 01.09.2008 г. В исследование были включены 683 пациентки в возрасте от 21 до 40 лет с очаговой формой фиброзно-кистозной мастопатии с пролиферацией и дисплазией I-II степени. У всех больных диагноз подтвержден с помощью сонографического исследования, рентгеновской маммографии, цитологического, патогистологического и иммуногистохимического исследования. Для правильной оценки дисгормональных диффузных патологических процессов исследование желез проводилось на седьмой-десятый день после окончания менструации. Иммуногистохимический анализ (ИГХ) рецепторов стероидных гормонов эстрогена и прогестерона, изучение экспрессии Ki 67 проводилось с использованием парафиновых срезов, которые обрабатывают с помощью моноклональных антител к антигену Ki 67 (DAKO) стрептовидин-биотиновым методом с последующей визуализацией. Пролиферативный индекс определяют после просмотра в среднем 1800 клеток. Индекс Ki 67 позитивных ядер клеток выражают в процентах. Морфологический материал получали до начала любого вида лечения, а также после окончания лечения путем трепанбиопсии молочной железы окончательной иглой 16-18 G гильотинного типа с механизмом quick core. За морфологически положительную динамику принималось исчезновение или существенное уменьшение степени дисплазии. Рентгенологически – исчезновение неомогенности структуры и очаговых теней на маммограммах. При ультразвуковом исследовании – разряжение структуры до тех его значений, при которых риск пролиферативно-диспластических состояний снижался в два или более раз. Положительным считался результат, если при маммографии исчезали или уменьшались признаки, указывающие на риск пролиферативно-диспластических состояний, по УЗИ молочных желез происходило разряжение структуры не меньше чем на 1/3. При этом имелись морфологические признаки уменьшения или подавления пролиферации и дисплазии. Если не изменились эти показатели или изменился только один, за исключением морфологического, то результат оценивался как неэффективный. Отрицательным результатом лечения считалась ситуация, когда хотя бы один показатель изменялся в сторону, указывающую на нарастание признаков дисплазии при стабильности остальных.

Пациентки разделены на группы с помощью случайной рандомизации с использованием таблицы случайных чисел MS Excel и генератором случайных чисел сайта www.random.org. В исследование вошли три группы больных с очаговой формой

фиброзно-кистозной мастопатии с пролиферацией и дисплазией, получающие магнитотерапию, лекарственное лечение и комбинированное лечение. Средний возраст женщин составил $31,42 \pm 12,32$ лет (табл. 1). Средние размеры образований до начала лечения были $15,9 \pm 4,6$ мм. При патогистологическом исследовании выявлено 458 (67%) пациенток с низкой I степенью дисплазии очаговой формы фиброзно-кистозной мастопатии. Степень дисплазии соответствовала умеренной II степени в 225 (33%).

Таблица 1

Характеристика пациенток с очаговой формой фиброзно-кистозной мастопатии с пролиферацией

Вид лечения	Лекарственное лечение	Комбинированное лечение	Магнитотерапия	Общее количество
Средний возраст	$30,5 \pm 6,7$	$32,1 \pm 4,3$	$31,5 \pm 4,9$	$31,4 \pm 12,3$
Средние размеры образований до лечения, мм	$14,1 \pm 4,9$	$17,4 \pm 4,2$	$16,3 \pm 4,7$	$15,9 \pm 4,6$
Дисплазия I степени	164 (65,3%)	153 (68%)	135 (65,2%)	458 (67%)
Дисплазия II степени	87 (34,7%)	72 (32%)	72 (34,8%)	225 (33%)
Экспрессия Ki 67	$17,6 \pm 4,3$	$17,5 \pm 4,0$	$18,2 \pm 4,1$	$17,8 \pm 4,2$
Число пациентов	251	225	207	683

Общие показатели экспрессии Ki 67 для групп $17,8 \pm 4,2$

Контрольные осмотры и обследование проводились после каждых 2 курсов лечения и по окончании лечения. В процессе динамического наблюдения пациентки обследовались 1 раз в 3 месяца первый и второй год, дополнительно – при возникновении жалоб. Показатель достоверности различий количественных признаков определен дисперсионным анализом и сопоставлением с таблицами Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Лечение магнитотерапией представлено биоуправляемым низкочастотным импульсным сложно-модулированным электромагнитным полем (ЭМП), характеристики которого изменяются в зависимости от биоэлектрических (электромагнитных) параметров тканей органов пациента. Данный метод не относится к методикам традиционного физиолечения. Аппарат АНЭБ-01-«Гефест» предназначен для лечения больных при помощи низкочастотного импульсного сложно-модулированного ЭМП, характеристики которого изменяются в зависимости от биоэлектрических параметров тканей пациента. Динамика биоэлектрических свойств тканей пациента отражает изменения функциональных параметров живых органов, подвергнутых лечебному воздействию и может служить диагностическим критерием их состояния для организации управления по принципу обратной биологической связи (рис. 1).



Рис. 1. Биорегулируемый лечебный аппарат АНЭБ-01-«ГЕФЕСТ»

Все больные получали от 40 до 60 сеансов. Использовались 4 индуктора и датчик обратной связи. Два индуктора устанавливались паравертебрально на воротниковую область в проекции шестого, седьмого шейных позвонков, другие два индуктора располагали последовательно на зону молочных желез, перемещая 2-3 раза во время сеанса. Датчик обратной связи устанавливали в надключичную область справа. Экспозиция сеанса - от 12 до 24 минут.

В анатомическом и функциональном аспекте наиболее удобна для проведения обратной связи и диагностики синокаротидная рефлексогенная зона, точнее, расположенный здесь каротидный клубочек (glomus caroticum) – специализированный орган, несущий хемо-барорецептивную функцию. Наожно над ним устанавливается датчик обратной связи.

Результаты и обсуждение

Обобщенные результаты снижения степени дисплазии пролиферативно-диспластических фиброаденоматозов всеми изучавшимися нами препаратами представлены в таблице 2. Из нее видно, что в целом все они оказались хоть и в разной степени, но высоко эффективными: прогестины - 76,6%, антиэстрогены - 72,1%, гормональные контрацептивы - 78,6% и производные 17-этинил тестостерона - 73,5%. Общая эффективность лечения составила 76,5%, без эффекта - 19,9%, отрицательные результаты - 4,8%.

У всех групп пациентов, получавших лекарственные препараты, отмечена положительная динамика вне зависимости от степени экспрессии Ki 67. Статистически достоверная положительная динамика экспрессии белка Ki 67 после лечения была отмечена только у прогестинов, антиэстрогенов и производных 17-этинилтестостерона $p < 0,05$ (табл. 3).

Таблица 2

Динамика изменений при лекарственном лечении пролиферативных дисплазий молочных желез

Динамика морфологических изменений	Снижение степени дисплазии		Без динамики		Повышение степени дисплазии	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Прогестины - 64 чел.	49	76,6	11	17,2	4	6,2
Антиэстрогены - 68 чел.	49	72,1	19	27,9	-	-
Гормональные контрацептивы - 70 чел.	55	78,6	11	15,7	4	5,7
Производные 17-этинил тестостерона - 49 чел.	36	73,5	9	18,3	4	8,2
Всего - 251 чел.	189	75,3	50	19,9	12	4,8

Таблица 3

Динамика показателей экспрессии белка Ki 67 до и после лекарственного лечения пролиферативных дисплазий молочных желез

Группы препаратов	До лечения	После лечения
Прогестины (n=64)	17,8±4,3	13,3±3,9*
Антиэстрогены (n=68)	19,2±3,5	14,4±3,3*
Гормональные контрацептивы (n=70)	15,3±4,8	11,4±4,6
Производные 17-этинил тестостерона (n=49)	18,3±4,7	13,7±4,5**

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

При сравнении разных возрастных групп 21-30 и 31-40 лет у всех применявшихся классов препаратов (прогестины, антиэстрогены, гормональные контрацептивы, производные 17-этинилтестостерона) при оценке индекса пролиферации отмечаются одинаковые результаты лечения (отличия не являются достоверными). После лекарственного лечения всеми классами препаратов показатели экспрессии белка Ki 67 снижаются на 30%.

Обобщенные результаты комбинированного лечения пролиферативно-диспластических фиброаденоматозов сложно модулированным ЭМП и всеми изучавшимися нами препаратами представлены в таблице 4, из которой видно, что в целом все они оказались хоть и в разной степени, но высоко эффективными. Наиболее эффективными оказались прогестины (84,4%) и ОК (84,6%). Антиэстрогены и производные 17-этинилтестостерона показали чуть меньшую эффективность - 75,8% и 77,4% соответственно. Общая эффективность комбинированного лечения составила 80,5%

Таблица 4

Динамика изменений при комбинированном лечении пролиферативных дисплазий молочных желез

Динамика морфологических изменений	Снижение степени дисплазии		Без динамики		Повышение степени дисплазии	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Прогестины-45 чел.	38	84,4	5	11,1	2	4,5
Антиэстрогены-62 чел.	47	75,8	14	22,6	1	1,6
Гормональные контрацептивы-65 чел.	55	84,6	6	9,2	4	6,2
Производные 17-этинилтестостерона - 53 чел.	41	77,4	8	15,1	4	7,5
Всего – 225 чел.	181	80,4	33	14,7	11	4,9

У всех групп пациентов, получавших лекарственные препараты, отмечена положительная динамика вне зависимости от степени экспрессии Ki 67. Результаты лечения представлены в таблице 5.

Таблица 5

Динамика показателей экспрессии белка Ki 67 при комбинированном лечении пролиферативных дисплазий молочных желез

Группы препаратов	До лечения	После лечения
Прогестины (n=45)	16,9±3,1	10,9±3,3*
Антиэстрогены (n=62)	18,8±4,3	12,2±3,3*
Гормональные контрацептивы (n=65)	16,3±4,2	10,5±3,7
Производные 17-этинилтестостерона (n=53)	18,3±4,3	11,9±4,5**

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

Статистически достоверная положительная динамика экспрессии белка Ki 67 после лечения была отмечена только у прогестинотерапевтов, антиэстрогенов и производных 17-этинилтестостерона ($p < 0,05$). При сравнении разных возрастных групп 21-30 и 31-40 лет у всех применявшихся классов препаратов (прогестины, антиэстрогены, гормональные контрацептивы, производные 17-этинилтестостерона) в комбинации со сложномодулируемым ЭМП при оценке индекса пролиферации отмечаются одинаковые результаты лечения (отличия не являются достоверными). При комбинированном лечении показатели экспрессии белка Ki 67 после лечения снижаются на 34%.

В результате лечения сложномодулированным низкочастотным ЭМП пролиферативной дисплазии отмечен положительный результат у 66,2%

женщин, из них 65,6% - в возрасте от 21 до 30 лет и 66,7% - в возрасте от 31 до 40 лет, в виде быстрого купирования болевого синдрома и уменьшения степени дисплазии. У 27,5% заболевание осталось без изменений, из них 28,3% - в возрасте от 21 до 30 лет и 27,1% - в возрасте от 31 до 40 лет (табл. 6).

Таблица 6

Результаты коррекции пролиферативных дисплазий молочных желез сложномодулированным низкочастотным ЭМП

Группы больных	Количество больных	Эффект от лечения					
		положительный		без эффекта		отрицательный	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
21-30 лет	99	65	65,6	28	28,3	6	6,1
31-40 лет	108	72	66,7	29	27,1	7	6,5
Всего:	207	137	66,2	57	27,5	13	6,3

Анализируя результаты лечения, можно отметить одинаковую эффективность применения ЭМП при дисплазиях в разных возрастных группах (возрасте от 21 до 30 лет и в возрасте от 31 до 40 лет). Количество пациенток с отрицательной динамикой составило 6,3% в виде увеличения степени дисплазии, из них 6,1% - в возрасте от 21 до 30 лет и 6,5% - в возрасте от 31 до 40 лет. Большое количество пациенток без клинического и морфологического эффекта не позволяет использовать данный метод для лечения в монорежиме, исключения могут составлять ситуации множественной аллергии к фармакологическим препаратам и недостаточное лекарственное обеспечение.

Таблица 7

Динамика показателей экспрессии белка Ki 67 до и после лечения пролиферативных дисплазий молочных желез низкочастотным электромагнитным полем

Группа пациентов	До лечения	После лечения
207	18,2±4,1	14,5±3,7*

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

При оценке показателей ИГХ до и после лечения сложномодулированным низкочастотным ЭМП показатели экспрессии белка Ki 67 снизились на 20%: с 18,2±4,1 (до лечения) до 14,5±3,7 (после лечения) (табл. 7).

Обобщенные результаты всех методов лечения пролиферативно-диспластических фиброаденоматозов по данным исследования свидетельствуют о наибольшей общей эффективности комбинированного лечения - 80,4%. Общая эффективность лекарственного лечения составила 75,3%, эффективность лечения магнитным полем составила 66,2%, эффективность всех методов лечения очаговой формы ФКМ составила 74,7%. Наибольшее количество отрицательных результатов отмечено

но при лечении магнитным полем - 6,3% случаев. При лекарственном лечении - 4,8% случаев и при комбинированном лечении - 4,9%, отрицательные показатели всех методов лечения составили 5,7%. Лечение без эффекта составило 19,6%, при использовании сложно модулированного низкочастотного ЭМП - 27,5%, при лекарственном лечении - 19,9% и при комбинированном лечении - 14,7% (табл. 8).

Таблица 8
Динамика морфологических изменений при лечении пролиферативных дисплазий молочных желез в абсолютном соотношении

Динамика морфологических изменений	Снижение степени дисплазии		Без динамики		Повышение степени дисплазии	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Препарат, кол-во больных						
Лекарственное лечение – 251 чел.	189	75,3	50	19,9	12	4,8
Комбинированное лечение – 225 чел.	181	80,4	33	14,7	11	4,9
Магнитотерапия – 207 чел.	137	66,2	57	27,5	13	6,3
Всего - 683 чел.	510	74,7	134	19,6	39	5,7

Данные свидетельствуют о большом количестве пациенток без эффекта от действия магнитного поля (27,5%) и отрицательных результатов (6,3%), что не позволяет использовать данный метод самостоятельно. Наибольшая эффективность по данным показателей экспрессии белка Ki 67 отмечена в группе комбинированного лечения и составляет 34%. Применение лекарственных препаратов снижает показатели экспрессии белка Ki 67 на 30% (табл. 9).

Таблица 9
Динамика показателей экспрессии белка Ki 67 до и после лечения пролиферативных дисплазий молочных желез

Виды лечения	До лечения	После лечения
Лекарственное (n=251)	17,6±4,3	13,2±4,1*
Комбинированное (n=225)	17,5±4,0	11,3±3,7*
Сложномодулированное низкочастотное ЭМП (n=207)	18,2±4,1	14,5±3,7*

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателем до лечения

После лечения сложно модулированным ЭМП была отмечена положительная динамика (20%).

Выводы

1. Вторичная профилактика рака молочной железы прогестинами, антиэстрогенами, производными 17-этинилтестостерона снижает показатели пролиферации тканей молочной железы по значению Ki 67 на 30%, $p < 0,05$.

2. Перспективным направлением среди методов вторичной профилактики рака молочной железы является лечение пациенток с очаговой формой фиброзно-кистозной мастопатии сложно модулированным низкочастотным электромагнитным полем, что приводит к снижению степени дисплазии и пролиферативной активности, что подтверждается улучшением клинической картины.

3. Использование сложно модулированного низкочастотного электромагнитного поля в комбинации с лекарственной терапией позволяет до 34% улучшить результаты лечения по значению Ki 67 $p < 0,05$ у больных с очаговой формой фиброзно-кистозной мастопатии с пролиферацией и дисплазией эпителия.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998.
2. Демидов С.М. Особенности рака молочной железы, развившегося на фоне фиброаденоматоза // Уральское медицинское обозрение. – 2000. - №4. – С. 16-19.
3. Демидов С.М. Способ оценки эффективности мероприятий, направленных на снижение смертности от рака молочной железы / С.М. Демидов, С.А. Берзин, В.Д. Мазуров // Уральское медицинское обозрение. – 2000. - №3. – С. 27-28.
4. Летягин В.П. Злокачественные образования молочной железы у женщин и мужчин // Энциклопедия клинической онкологии / под ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. – М.: ООО «РЛС-2004», 2004. – С. 374-389.
5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2006 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008.
6. Cancer incidence in five continents / D.M. Parkin, S.L. Whelan J. Ferlay et al. // International Agency for Research on Cancer. – Lyon, 2007. – Vol. 9. – P. 447-454.
7. Stewart B.W. World Cancer Report / B.W. Stewart, P. Kleihues. - Lyon: IARC Press, 2003. – P. 351.