

ДИСГОРМОНАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВЗГЛЯД ОНКОЛОГА

25 октября 2012 г. в Киеве состоялась Третья ежегодная междисциплинарная научно-практическая конференция «Чтения по маммологии». Эта конференция была посвящена такой важной проблеме, как рак молочной железы (РМЖ), методам его лечения и профилактики. В мероприятии приняли участие ведущие специалисты Украины и России.

Разговор о дисгормональной дисплазии молочной железы (МЖ) в рамках конференции, посвященной проблемам РМЖ, был не случайным. Как подчеркнула **И.В. Высоцкая, д. мед. н., профессор кафедры Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова**, на сегодняшний день опухоли репродуктивной системы у женщин встречаются чаще, чем другие онкологические заболевания.



На сегодняшний день говорить о РМЖ и не коснуться вопроса о дисгормональных дисплазиях и наоборот, говорить о дисгормональных дисплазиях вне контекста проблемы РМЖ не совсем правильно, так как оба эти понятия идут параллельно.

Почему же мы говорим о дисгормональных дисплазиях?

Не потому ли, что это самое частое доброкачественное заболевание молочных желез (ДЗМЖ)? Не потому ли, что это заболевание снижает качество жизни или является фактором риска развития РМЖ? На самом деле все эти три вопроса можно было бы снять и поставить как утверждения.

К кому же обращаются женщины с данными проблемами?

По статистике Российской Федерации, наиболее часто эти женщины обращаются к акушерам-гинекологам (65%), 15% – к хирургам, 15% – к маммологам и только 5% первичных обращений связаны с консультацией онколога (рис. 1).

ДЗМЖ по статистике – одна из наиболее распространенных патологий как в общей популяции, так и среди жен-

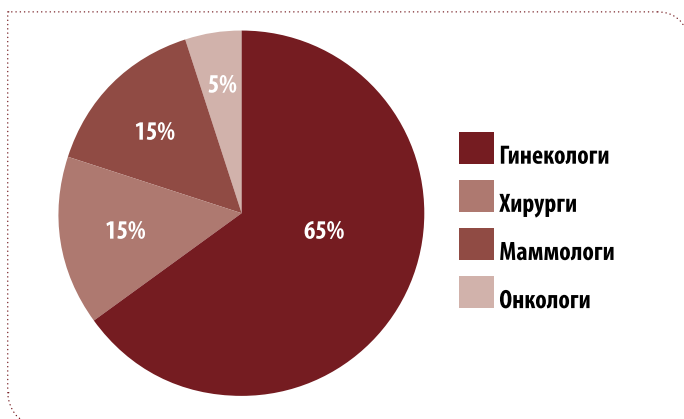


РИС. 1. ОБРАЩАЕМОСТЬ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ МЖ К РАЗЛИЧНЫМ СПЕЦИАЛИСТАМ

щин, страдающих сочетанными заболеваниями, особенно сочетанной патологией репродуктивной системы.

ДЗМЖ составляет 90% маммологического потока:

- частота встречаемости мастопатий в популяции составляет 60–80%;
- среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, частота встречаемости этого заболевания достигает 90% (Л.М. Бурдина, 2007);
- по данным В.Е. Радзинского и соавт. (2004), частота сочетаний патологии гениталий и МЖ составляет 76–97,8%.

Почему это так важно и мы будем сегодня говорить об этом? Мастопатия – это фон для развития РМЖ. Результаты клинико-эпидемиологических исследований показали, что РМЖ в 3–5 раз чаще возникает на фоне ДЗМЖ. Частота озлокачествления повышается при пролиферативных и узловых формах заболевания. И если пролиферативная активность эпителиального компонента высока, то и риск развития РМЖ возрастает многократно.

Одна из основных причин, по которой мы уделяем особое внимание диффузным формам мастопатии, – это то, что они являются фоном для развития РМЖ как самого угрожающего и распространенного заболевания среди женской популяции.

Ирина Викторовна отметила, что в последнее время существуют попытки связать РМЖ с наследственной патологией. Сейчас уже абсолютно достоверно известно, что многие формы РМЖ ассоциированы с генетическими заболеваниями. В одном из недавних исследований было показано, что при диффузных дисгормональных дисплазиях МЖ, особенно в сочетании с гиперпластическими процессами матки, имеются определенные генетические дефекты, в частности в генах, ответственных за детоксикацию. При диффузных формах мастопатий существуют генетические предикторы, которые, по мнению профессора, помогут нам в будущем изменить свое отношение к терапии этого заболевания.

Одна из основных причин, по которой мы уделяем особое внимание диффузным формам мастопатии, – это то, что они являются фоном для развития РМЖ как самого угрожающего и распространенного заболевания среди женской популяции. Кроме того, в последние годы сохраняется постоянный темп роста этой патологии МЖ, составляющий от 1–2 до 3–4% случаев в год. Женщины с РМЖ в среднем теряют от 17 до 20 лет своей жизни. РМЖ – это самое частое онкологическое заболевание в женской популяции. Пиковый возраст данного заболевания



Состояние МЖ оценивают методом рентгеновской и ультразвуковой маммографии. В случае выявленных отклонений обследование также может включать пункцию и определение уровня гормонов

приходится на шестую-седьмую декаду жизни. Однако в последнее время эпидемиологами отмечена неблагоприятная тенденция «омоложения» этого заболевания.

Почему растет заболеваемость РМЖ? Мы стали более эффективно проводить скрининг или население постарело? Как мы можем реально повлиять на проблему? Можем ли мы позволить себе первичную профилактику? Мы действительно проводим скрининг или нет? Какая ситуация с профилактикой и лечебной тактикой? А, может, необходимо сконцентрировать наши усилия на лечении гормональных дисплазий, и мы не будем регистрировать такое количество РМЖ? В своем докладе Ирина Викторовна постаралась ответить на ряд вопросов, главным из которых был «Возможна ли реальная профилактика рака этой локализации?».

Существует ли первичная профилактика РМЖ?

В результате одного крупного исследования, в котором участвовало 130 лечебных учреждений, были сделаны попытки первичной профилактики РМЖ – здоровые женщины получали тамоксифен или плацебо. В результате было зафиксировано снижение риска рака *in situ* на 50%: уменьшение риска инвазивного рака в группе тамоксифена на 55% в возрасте свыше 60 лет и на 44% в возрасте младше 49 лет. Вот почему по последним рекомендациям Европейского сообщества по лечению РМЖ химиопрофилактику следует проводить с использованием антиэстрогенов.

А, возможно, необходимо сконцентрировать наши усилия на лечении гормональных дисплазий, и мы не будем регистрировать такое количество РМЖ?

Что касается вторичной профилактики или скрининга, то здесь сложилась непростая ситуация. Скрининг направлен на раннее выявление болезни. Скрининговые исследования позволяют нам зафиксировать состояние так называемого раннего рака. Есть абсолютно четкие американские и европейские рекомендации относительно скрининга, известные еще с прошлого века. Они учитывают как всю популяцию женщин, так и женщин с отягощенным семейным анамнезом. Однако существует очень важное условие для выполнения этой программы – мотивированность женщин. Как убедить женщину прийти на профилактическое обследование? Это очень большая проблема, так как отсутствие заинтересованности самих женщин в профилактических осмотрах приводит к позднему выявлению РМЖ.

В своем докладе И. В. Высоцкая кратко остановилась на лечении РМЖ. При этом она заметила, что в плане развития лечения этой па-

тологии есть такое выражение: «Еще не нашли ту молекулу, которая решит проблему». Безусловно, лечение должно быть системным. В отношении хирургического вмешательства при РМЖ необходимо стремиться к органосохраняющей операции, которая хоть и не решает проблему продолжительности жизни, но улучшает ее качество. Поэтому относительно хирургической помощи сейчас наметилась тенденция проводить радикальную резекцию (как это называют у нас), или туморэктомию с лимфодиссекцией (как это определяют во всем мире).

В этой связи, безусловно, встает вопрос о реабилитационной программе. Вариант реконструкции МЖ сейчас предлагается практически каждой женщине. Методики разные, предпочтения в этих методиках тоже разные, но все это стало вполне доступным.

Эволюция лекарственной терапии РМЖ прошла от безантрациклиновых комбинаций через антрациклины к таксанам – высокоэффективным препаратам, которые сейчас заняли практически лидирующее положение в лечении как первичного РМЖ, так и вторичного диссеминированного РМЖ.

На сегодняшний день нет аксиомы, что женщина с РМЖ не должна и не может иметь детей, – существуют препараты, благодаря которым можно обратимо подавлять функцию яичников.

На сегодняшний день нет аксиомы, что женщина с РМЖ не должна и не может иметь детей. Существуют препараты, благодаря которым можно обратимо подавлять функцию яичников. Вопрос РМЖ и репродукции – это один из самых дискуссионных вопросов, в решении которого существует много нюансов.

В отношении пациенток молодого возраста решают один из ключевых вопросов: всем ли больным необходимо выключать овариальную функцию и всегда ли необратимо с использованием хирургических методов? Или можно применить препараты, благодаря которым возможно обратимое подавление функции яичников? Так радикально этот вопрос стоит, пожалуй, только в наших странах. Выбор кастрации касается той когорты женщин, которая изначально является неблагоприятной по молекулярному подтипу, по категориям риска на основании исследований соответствующего иммунофенотипа. В этих случаях данная тактика оправдана, во всех остальных случаях от такой процедуры можно воздержаться.

В отношении пациенток молодого возраста решают один из ключевых вопросов: всем ли больным необходимо выключать овариальную функцию и всегда ли необратимо с использованием хирургических методов?

Профессор И.В. Высоцкая также остановилась на вопросах неоадъювантной эндокринотерапии, используемой в лечении метастазно-распространенной стадии болезни. Она отметила, что у некоторой когорты пациенток может быть уместным индукционное лечение. Оно оказывает хороший терапевтический эффект, и с помощью этого относительно щадящего способа лечения пациенткам удается сохранить МЖ и выполнить органосберегающую операцию.

Еще одно направление, без которого сейчас немыслимо лечение РМЖ, – это таргетная, или молекулярно направленная, терапия. В настоящее время два препарата являются стандартом для лечения HER2-положительного РМЖ¹. На первом этапе, как правило, отдается предпочтение герцептину. В случае резистентности и при наличии гиперэкспрессии вполне правомочно проводить терапию лапатинибом.

На сегодняшний день ведутся клинические испытания препаратов из молекулярно направленного ряда, которые действуют не на одну мишень, а совмещают в себе действие на разные мишени. Это так называемые панингибиторы.

Еще одним хорошим направлением в терапии, появившимся не так давно и связанным с действием уже на репарационные возможности ДНК, являются PARP-ингибиторы – ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Они эффективны по отношению к тройному отрицательному РМЖ и BRCA²-ассоциированному раку. Это, безусловно, перспективное направление.

По словам докладчицы, недавно прошедшая Сан-Гальская конференция продемонстрировала, что в настоящее время успешное лечение РМЖ невозможно без использования генного анализа. Существуют три генные панели. На их основе была создана шкала рисков, в соответствии с которой предпочтение отдают эндокринному лечению или его комбинации с химиопрепаратами при различных формах РМЖ. Это принципиально важно, так как результаты теста в значительной степени меняют тактику лечения. И если говорить с молекулярных позиций, такой подход более правильный.

Изучение причин позволяет нам совершенствовать лечебную тактику, но не предвосхищать болезнь. Так, может быть, следует обратиться к лечению фоновых процессов, в частности дисгормональных дисплазий МЖ, чтобы не допустить развития серьезного заболевания?

В своем докладе профессор также остановилась на такой проблеме терапии РМЖ, как химиорезистентность. Сейчас уже известно,

что увеличение копийности гена циклина D будет предиктором отрицательного влияния тамоксифена. Поэтому у этой категории пациенток на первом этапе лечения есть смысл выбирать не тамоксифен, а ароматазные ингибиторы. Гиперэкспрессия бета-табулина будет свидетельствовать о неэффективности таксанов. Соответственно, выбор должен быть за другими препаратами.

Подводя итог первой части своего доклада, Ирина Викторовна подчеркнула, что изучение этой проблемы позволяет нам совершенствовать лечебную тактику, но не предвосхищать болезнь. Так, может быть, следует обратиться к лечению фоновых процессов, в частности дисгормональных дисплазий МЖ, чтобы не допустить развития серьезного заболевания?

Если речь идет о полноценной правильной патогенетической терапии, то она будет зависеть от того, какой участок репродуктивной системы требует коррекции. Классические гестагены используются достаточно давно. Хотелось бы продемонстрировать данные исследования, в ходе которого изучался эффект влияния гестагенов на пролиферативную активность МЖ и было показано, что на самом деле прогестерон не оказывает стимулирующего и отрицательного воздействия на ткань железы. Поэтому препараты системной терапии, безусловно, можно применять, особенно в случае гестагенной недостаточности и по ряду других показаний. Однако системное использование по ряду причин уступает местному применению прогестерона, когда можно оказывать воздействие непосредственно на ткани МЖ.

Исследования местного использования такого препарата, как Прожестожель, показали достаточно привлекательные его свойства. Он прост, удобен в применении, наносится трансдермально на поверхность МЖ. В ряде исследований абсолютно достоверно показано, что это разумная альтернатива в тех ситуациях, когда нужно достаточно быстро и эффективно справиться с проблемой в МЖ.

Большинство женщин отмечают субъективное улучшение состояния уже в первый месяц лечения, а корреляция с объективными данными впервые регистрируется на 3–5-м месяце проводимой терапии (А.Л. Тихомиров).

Масталгия и мастодиния, отмеченные у 102 из 318 пациенток, которые получали заместительную гормональную терапию различными препаратами, исчезла к концу первого месяца использования Прожестожеля. Через 3 мес. от начала проводимой терапии



Опыт применения Прожестожеля насчитывает не один десяток лет, и за этот период накоплено много данных. Необходимо также сделать акцент на анализе 16 международных исследований, в которых приняли участие почти 7000 пациенток. В ходе исследований не было отмечено ни одного побочного эффекта Прожестожеля. Накожные аппликации Прожестожеля применяются в целях повышения концентрации прогестерона в ткани МЖ в 10 раз по сравнению с таковой в кровотоке. Стандартная схема использования препарата: 2,5 мг геля на кожу каждой МЖ непрерывно или с 16-го по 25-й день в течение 3 мес.

¹HER2 – это белок, который находится на оболочке некоторых раковых клеток. Некоторые раковые клетки МЖ могут иметь намного больше рецепторов HER2, чем другие. В этом случае опухоль определяется как HER2-положительная. HER2-положительные опухоли растут быстрее, чем другие виды РМЖ (Прим. ред.).

²Гены BRCA являются генами – супрессорами опухолевого роста. Они отвечают за развитие некоторых форм РМЖ (Прим. ред.).



Хотелось бы обратить внимание на исследование, проведенное моей коллегой в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (Москва). Наиболее выраженный эффект отмечался в возрастных интервалах 12–17 и 18–30 лет. Этот факт примечателен, так как для молодых пациенток при неэффективности базовой терапии выбор лечения должен быть максимально щадящим (Г.П. Корженкова)

симптомы нагрубания и боли в МЖ исчезли у 87% пациенток (М.А. Звычайный, 2004).

Среди 5500 женщин, получавших лечение Прожестожелем, клинический эффект был зарегистрирован у 82–97% пациенток с масталгией и у 27% пациенток, у которых мастопатия сопровождалась галактореей (Р.А. Манушарова, 2011).

После 4 мес. использования Прожестожеля больные с фиброзно-кистозной мастопатией отмечали уменьшение болевого синдрома, а у пациенток с предменструальным синдромом, принимавших гормональные контрацептивы и заместительную гормональную терапию, масталгия полностью исчезла. При этом уровень циркулирующих половых стероидов оставался в пределах нормы (О.Б. Швецова, 2000).

Хотелось бы обратить внимание на исследование, проведенное моей коллегой в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (Москва). Наиболее выраженный эффект отмечался в возрастных интервалах 12–17 и 18–30 лет. Этот факт примечателен, так как для молодых пациенток при неэффективности базовой терапии выбор лечения должен быть максимально щадящим (Г.П. Корженкова).

Опыт применения Прожестожеля насчитывает не один десяток лет, и за этот период накоплено много данных. Необходимо также сделать акцент на анализе 16 международных исследований, в которых приняли участие почти 7000 пациенток. В ходе исследований не было отмечено ни одного побочного эффекта Прожестожеля. Накожные аппликации Прожестожеля применяются в целях повышения концентрации прогестерона в ткани МЖ в 10 раз по сравнению с таковой в кровотоке. Стандартная схема использования препарата: 2,5 мг геля на кожу каждой МЖ непрерывно или с 16-го по 25-й день в течение 3 мес.

В свое время были выдвинуты опасения в отношении классических антиэстрогенов, главным образом из-за их системной токсичности и способности вызывать гиперплазию и рак эндометрия. Однако короткие курсы длительностью 3–4 мес. показывают неплохие результаты у определенной когорты женщин.

Идеально подобранный пероральный контрацептивный препарат не является фактором, провоцирующим развитие РМЖ. Очень часто бывает так, что при резистентности к базовой терапии или отсутствии эффективности прием пероральных контрацептивов очень быстро нормализует состояние ткани МЖ.

В заключении Ирина Викторовна подчеркнула важность коллегиального подхода в ведении женщин с ДЗМЖ, когда гинеколог и маммолог-онколог сотрудничают друг

с другом. Тогда шансы на успешное лечение заболеваний у их пациенток значительно возрастут.



Доклад на тему «Пути улучшения медицинской визуализации состояния грудной железы» был представлен заведующей отделением лучевой диагностики Национального института рака, д. мед. н. Т.С. Головки

Актуальность неоднозначных и далеко не бесспорных вопросов патогенеза, диагностики и лечения мастопатии не вызывает сомнения. Боль в МЖ, возникающая при мастопатиях, – весомый симптом и наиболее частая причина обращения за консультацией к маммологу. Боль в МЖ хотя бы раз в жизни отмечали почти 70% женщин. Около 11% женщин испытывают умеренную или сильно выраженную масталгию не менее 5 дней ежемесячно.

По классификации различают циклическую (2/3 случаев) и нециклическую (1/3 случаев) боль в МЖ, которая бывает и есть истинно грудной болью, не связанной непосредственно с МЖ.

Циклическая боль в МЖ возникает до менопаузы; средний возраст таких женщин – 34 года. Наиболее распространенной является боль, связанная с менструальным циклом, особенно с периодом овуляции. Продолжительность – не менее недели для каждого цикла. Интенсивность боли – свыше 4 баллов согласно результатам визуальной аналоговой шкалы. Такая боль стихает после менструации (или менопаузы).

Состояние МЖ оценивают, прежде всего, с помощью рентгеновской и ультразвуковой маммографии. В случае отклонений, найденных при физическом осмотре, обследование пациентки может также включать пункцию (при наличии опухолевого образования) и исследование уровня гормонов (эстрогенов, прогестерона, гормонов щитовидной железы).

С первыми признаками мастопатии сталкивается почти каждая женщина – это напряжение и слегка болезненные ощущения в груди (масталгия) перед менструацией. При дальнейшем развитии мастопатии боль становится более интенсивной, а мелкие уплотнения начинают увеличиваться в размерах. Эту форму мастопатии специалисты именуют диффузной. И если вовремя обратить внимание на ноющую грудь и сопутствующие симптомы, то лечение не займет много времени и не потребует больших усилий.



Чтобы повысить качество проводимых диагностических исследований, Т.С. Головки рекомендует назначать Прожестожель, поскольку накожные аппликации прогестерона ограничивают влияние эстрогенов на ткань МЖ, снижая проницаемость капилляров и уменьшая тем самым отек железы. Большое преимущество Прожестожеля в том, что он действует непосредственно в ткани МЖ и не оказывает системного действия (рис. 2).

В результате такой терапии, с одной стороны, мы наблюдаем быстрый клинический эффект уже в течение первой недели в виде изменения субъективных ощущений женщины, что значительно повышает качество жизни (уменьшение или полное исчезновение болезненности, ощущения тяжести и дискомфорта в области МЖ). С другой стороны,

снижение болевого синдрома позволяет маммологу более тщательно произвести осмотр МЖ, а врачу-рентгенологу – качественно выполнить маммографию, что бывает затруднительно при выраженном болевом синдроме.

И последний момент, на котором хотелось бы особо акцентировать внимание, – это улучшение медицинской визуализации состояния МЖ (ультразвуковой и рентгеновской маммографии) путем уменьшения отека тканей желез, что повышает разрешающую способность лучевых методов и соответственно улучшает их диагностическую эффективность: чувствительность, специфичность и точность.

РИС. 2.
ПРЕИМУЩЕСТВА
ПРОЖЕСТОЖЕЛЯ

Подготовлено редакцией журнала



ДИСГОРМОНАЛЬНА ДИСПЛАЗІЯ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ПОГЛЯД ОНКОЛОГА ОГЛЯД КОНФЕРЕНЦІЇ

25 жовтня 2012 р. у Києві відбулася Третя щорічна міждисциплінарна науково-практична конференція «Читання з мамології». Ця конференція була присвячена такій важливій проблемі, як рак молочної залози (РМЗ), методам його лікування і профілактики. У заході взяли участь провідні фахівці України та Росії.

Ключові слова: молочна залоза, рак молочної залози, дисгормональні захворювання молочної залози, Прожестожель.

DISHORMONAL MAMMARY DYSPLASIA. ONCOLOGIST VIEW CONFERENCE OVERVIEW

October 25, 2012 in Kiev held the Third Annual Interdisciplinary Science Conference «MammalogyReadings». This conference was devoted to such important issue as breast cancer (BC), its treatment and prevention. The event was attended by leading specialists of Ukraine and Russia.

Keywords: breast, breast cancer, dyshormonal breast diseases, Prozhestogel.