Автор: Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Шикина В.Е. Кафедра онкологии МГМСУ (зав. - проф. Вельшер Л.З.)
07.02.2009 10:54 -

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологических заболеваний и смертности от них среди женщин России стоит на 1-м месте, составляя соответственно 20,5% и 16,5%. При этом больные с запущенными стадиями заболевания составляют 40%, а умирают в течение первого года со дня постановки диагноза РМЖ 12,6%.

В целом при РМЖ 5-летняя выживаемость больных составляет около 54%, однако при I стадии она приближается к 95%, а 10-летняя выживаемость при этой же стадии менее 80%. Из этого следует, что лечение РМЖ даже на ранних стадиях не дает стопроцентного излечения больных: более 20% из них погибают в результате реализации метастатических поражений различных органов.
Это объясняется тем, что на самых ранних этапах развития опухоли, недоступных никаким методам диагностики, когда число клеток достигает 1000, а размер опухоли не превышает 0,5 мм в диаметре, начинается процесс ее ангиогенеза (васкуляризации), т.е. появляется возможность интравазации опухолевых клеток, канцеремии, что приводит к возникновению микрометастазов в различных органах.

Из вышеизложенного следует, что в противораковой борьбе наряду с ранней диагностикой злокачественных опухолей не меньшее значение имеет своевременное выявление и лечение предопухолевых заболеваний.

К предопухолевым заболеваниям молочных желез прежде всего относятся различные варианты дисплазии молочных желез (по-современному, фиброзно-кистозная болезнь - ФКБ). ФКБ, более известная как фиброзно-кистозная мастопатия, является одним из основных заболеваний молочных желез, относящихся к потенциальным источникам развития РМЖ.

По определению ВОЗ (1984 г.), она представляет собой комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочных желез с формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканого компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто (но не обязательно) сосуществуют. Различают непролиферативную и пролиферативную формы ФКБ. При этом риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации - 2,34%, при резко выраженной пролиферации - 31,4%. По данным гистологических исследований операционного материала РМЖ сочетается с ФКБ в 46% случаев.
Фиброзно-кистозная болезнь
является следствием дисгормональных расстройств в организме женщины. Известно, что развитие молочных желез, регулярные циклические изменения в них в половозрелом возрасте, а также изменения и функция в период беременности и лактации происходит под воздействием и контролем целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов

гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ и ЛГ), пролактина, хорионического гонадотропина, тиреотропного гормона, андрогенов, кортикостероидов, инсулина и, конечно же, эстрогенов и прогестерона.

Любые нарушения баланса гормонов сопровождаются диспластическими изменениями тканей молочных желез. Однако, по мнению многих авторов, самую значительную роль в этом играет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном.

Среди эстрогенов наиболее важную роль в жизнедеятельности молочной железы играет эстрадиол. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2-20 раз выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия, индуцирует формирование ацинуса, он стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани.

Прогестерон, наоборот, в пределах эпителия протоков предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток млечных протоков, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканой стромы. Концентрация прогестерона в тканях молочной железы в 2-10 раз выше, чем в сыворотке крови.
Гормональный дисбаланс
в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к образованию кист.

Определенную роль в развитии фиброзно-кистозной болезни может играть повышение уровня пролактина в сыворотке крови, которое сопровождается отеком, нагрубанием и болезненностью молочных желез во вторую фазу менструального цикла.

Причин возникновения дисгормональных расстройств более чем достаточно. По данным Л.Н. Сидоренко (1991 г.), основными из них являются:

1. Фрустирующие ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, а также своим положением в обществе, бытовые конфликты, конфликтные ситуации на работе, психические стрессы и др.). Известно, что любой стресс сопровождается различными функциональными нарушениями нейро-эндокринной системы.
2. Факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, абортов, возраст при беременности и родах, рождение крупного плода, длительность лактации, время появления менархе и наступления менопаузы и др.).
3. Гинекологические заболевания и в первую очередь - воспалительные процессы в малом тазу.
4. Факторы сексуального характера.
5. Эндокринные нарушения (например, дисфункция щитовидной железы).

6. Патологические процессы в печени и желчных путях.
7. Наследственная (генетическая) предрасположенность.

Клинически ФКБ подразделяется на диффузную, диффузно-узловую, фиброзно-кистозную и узловую формы,
которые, по сути, являются разными этапами одного процесса.

Диагностика заболеваний молочной железы
основывается на осмотре молочных желез, их пальпации, маммографии, УЗИ, пункции узловых образований, подозрительных участков и цитологическом исследовании пунктата.

Прежде чем приступить к исследованию молочных желез у женщин в детородном возрасте, необходимо уточнить, в какой фазе менструального цикла они находятся. Целесообразно исследовать молочные железы в I фазе цикла - на 2-3-й день после окончания менструаций, т.к. во II фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок.

Для осмотра молочных желез женщине необходимо раздеться до пояса и встать лицом к источнику света, после чего врач оценивает внешний вид желез, обращая внимание на все проявления асимметричности (контуров, окраски кожи, положения сосков и т.д.). Затем исследуемая должна поднять руки, и железы еще раз осматриваются в этом положении. После осмотра производится пальпация молочных желез сначала в положении больной стоя, а затем лежа на спине. Одновременно пальпируются подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы. При обнаружении каких-либо изменений в молочных железах производятся маммография и ультразвуковое исследование.

Маммография
- это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ, выполняемая в двух проекциях. В настоящее время является наиболее распространенным методом инструментального исследования молочных желез. Достоверность его весьма велика. Например, при раке молочных желез она достигает 95%, причем этот метод позволяет выявлять доклинические, т.е. непальпируемые (менее 1 см в диаметре) опухоли.

По маммограммам опытный рентгенолог-маммолог может судить о нарушениях гормонального статуса у женщины. Однако к использованию данного метода имеются противопоказания: молодой возраст пациенток (до 35 лет), беременность и лактация. Кроме того, информативность маммографии недостаточна при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин.

Ультразвуковая эхография молочных желез
завоевывает все большую популярность. Этот метод безвреден, что при необходимости позволяет многократно повторять исследования. Он превосходит маммографию при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин, а также в выявлении кист, в

том числе и мелких (диаметром 2-3 мм), при этом без дополнительных вмешательств дает возможность судить о состоянии эпителия выстилки кисты и проводить дифференциальную диагностику между кистами и фиброаденомами.

Кроме того, ультразвуковой метод является ведущим при исследовании лимфатических узлов и молочных желез с диффузными изменениями (при дисплазиях). Однако результаты УЗ-исследования зависят от уровня квалификации врача и технических параметров используемого УЗ-сканера и УЗ-датчиков. Помимо этого, по информативности УЗИ значительно уступает маммографии при жировой инволюции тканей молочных желез.

При обнаружении узлового образования или подозрительного участка необходима пункция его с последующим цитологическим исследованием полученного материала.

Лечение ФКБ проводится в зависимости от ее формы. При всех узловых формах, особенно пролиферативных, производится секторальная резекция молочной железы с обязательным срочным гистологическим исследованием удаленного сектора. После операции, поскольку причина болезни, а именно дисгормональные расстройства, не устранена, больным необходимо проводить длительное консервативное лечение, направленное на устранение основного заболевания, явившегося причиной возникновения дисгормональных расстройств, и нормализацию гормонального баланса в организме.

При кистах производится пункция их и эвакуация содержимого, которое отправляется на цитологическое исследование. Если в распоряжении имеется современный ультразвуковый сканнер, позволяющий достоверно оценить состояние эпителия выстилки кисты, пневмоцистографию можно не производить. Если такой возможности нет, то киста заполняется воздухом и делается пневмоцистография.

Если стенки кисты гладкие и в ее полости нет никаких разрастаний, проводится консервативная терапия в течение полугода, после чего повторяется комплексное обследование больной. Если киста спалась и полость ее облитерировалась, продолжается консервативная терапия. Если же киста наполнилась жидкостью вновь - операция (секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием) и продолжение консервативной терапии. В случаях, когда при ультразвуковом исследовании или при пневмоцистографии выявляются патологические разрастания эпителия выстилки, показано оперативное лечение с последующей консервативной терапией.

Оно показано также, когда при цитологическом исследовании содержимого кисты обнаруживаются признаки пролиферации, не говоря уже об атипии. При множественных узлах или кистах выполняются широкие резекции молочной железы, вплоть до подкожной мастэктомии.

Учитывая, что ФКБ является следствием дисгормональных расстройств, основной задачей консервативного лечения является нормализация гормонального статуса

больной. Поэтому при наличии воспалительных заболеваний женской половой сферы, печени, желчевыводящих путей, гипотиреозе лечение следует начинать с устранения этой патологии.

Поскольку значительную роль в возникновении дисгормональных нарушений, а следовательно, и ФКБ, играют факторы социально-бытового характера, врачу необходимо все усилия направить в первую очередь на повышение адаптационных возможностей организма больной. Ввиду того, что врач не в состоянии изменить социально-бытовые условия жизни женщины, он должен попытаться изменить ее отношение к фрустирующим ситуациям, в которых она постоянно оказывается.

Поэтому консервативное лечение ФКБ должно включать в себя, прежде всего длительный прием седативных средств, а также витаминов А, группы В, С, Е, РР, Р, так как, помимо адаптогенных свойств, они благоприятно воздействуют на ткань молочной железы: витамин А обладает антиэстрогенным действием, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы, витамин Е потенцирует действие прогестерона, витамин В6 снижает уровень пролактина, витамины Р и С улучшают микроциркуляцию и уменьшают локальный отек молочной железы. Наряду с витаминами и седаттивными средствами больные должны принимать адаптогены (элеутерокок, радиолу розовую и др.), которые одновременно являются психостимуляторами. Длительность приема указанных препаратов не менее 4 месяцев. Затем делается двухмесячный перерыв и вновь начинается четырехмесячный цикл лечения. Всего не менее 4 циклов. Таким образом, полный курс лечения занимает 2 года.

Многие схемы лечения ФКБ включают в себя препараты йода. В большинстве случаев это оправданно, поскольку йод оказывает нормализующее влияние на биосинтез эстрогенов и прогестерона. Однако в связи с тем, что йод подавляет секреторную активность щитовидной железы, у больных с гипофункцией последней микройодтерапия не рекомендуется. Она также противопоказана при заболеваниях печени и желчевыводящих путей. В этих случаях целесообразно назначить гепатопротекторы. Среди них лучшим признан Хофитол.

Это препарат растительного происхождения, получаемый из листьев артишока. Он обладает антиоксидантным действием, защищает печеночные клетки, стабилизирует мембраны гепатоцитов, стимулирует антиоксидантную функцию печени, улучшает углеводный и жировой обмен, способствует уменьшению явлений застоя и воспаления в желчном пузыре и, что немаловажно для этой категории больных, у них через неделю приема хофитола уменьшается раздражительность и повышается настроение.

Препарат очень эффективен при хронических персистирующих гепатитах различной этиологии, а также при хроническом холецистите и дискинезиях желчного пузыря.

Многие больные, страдающие ФКБ, жалуются на болезненное нагрубание молочных желез во второй половине менструального цикла. Это так называемый синдром предменструального напряжения молочных желез. Он обусловлен дефицитом прогестерона или избытком пролактина в тканях молочной железы, что приводит к

отеку соединительной ткани железы, сопровождающемуся болезненным напряжением ее. В этих случаях за 7-10 дней до менструации следует начать прием мягких мочегонных средств (листья брусники, мочегонный чай) или фуросемида 10 мг (1/4 табл.), или триампура 1/4.табл. в сочетании с препаратами калия.

Поскольку причиной фиброзно-кистозной болезни в основном является дефицит прогестерона в тканях молочной железы, сам собой встает вопрос о гормональном лечении этого заболевания. Однако системная гормонотерапия требует осторожного подхода, ее должен проводить высококвалифицированный специалист, имеющий возможность осуществлять контроль за гормональным зеркалом.

В противном случае велика вероятность получить осложнения и побочные реакции (менорагии, формирование миоматозных узлов в матке и др.). В настоящее время при лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез и синдрома предменструального напряжения отлично зарекомендовал себя препарат для наружного применения, выпускаемый Лабораторией "Безен Интернасьональ" (Франция) под названием Прожестожель 1%.

Он содержит микронизированный прогестерон растительного происхождения и выпускается в виде геля с содержанием 1 г прогестерона на 100 г геля. Строение молекулы, молекулярная масса и химический состав прогестерона в Прожестожеле 1% идентичны эндогенному. Несомненным преимуществом препарата является то, что он применяется наружно, и основная масса прогестерона остается в тканях молочной железы (в кровоток поступает не более 10% гормона), что никак не отражается на уровне прогестерона в сыворотке крови, благодаря чему не наблюдается никаких побочных реакций, возможных при системном введении прогестерона.

Препарат очень эффективен при мастодинии. Его применение благоприятно сказывается на состоянии тканей молочной железы при ФКБ. Обычно рекомендуют наносить на каждую молочную железу по 2,5 грамм препарата непрерывно или во 2-ю фазу менструального цикла на протяжении 3-4-х месяцев.

Проведение адаптогенного лечения ФКБ в сочетании с Прожестожелем можно рассматривать как метод патогенетической терапии этого заболевания. Об этом свидетельствует положительная динамика в состоянии молочных желез у 53 пациенток, страдающих различными формами ФКБ и получавших лечение по описанной выше схеме: при диффузных формах ФКБ исчезал синдром предменструального напряжения, а ткани молочных желез претерпевали изменения в сторону нормализации их структуры.

Кисты
небольших размеров (до 15-20 мм в диаметре) исчезали. Более крупные кисты после пункции и эвакуации содержимого на фоне проведения консервативной терапии (при отстутствии показаний к оперативному лечению) не рецидивировали.

Проведение адекватного патогенетического лечения ФКБ является одним из звеньев профилактики рака молочной железы.

Автор: Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Шикина В.Е. Кафедра онкологии МГМСУ (зав. - проф. Вельшер Л.З.)
07.02.2009 10:54 -

В заключение необходимо подчеркнуть, что консервативному лечению подлежат только диффузные формы фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Все узловые формы подлежат лечению у онкологов, потому что за доброкачественным новообразованием может прятаться рак. А адекватное лечение рака молочной железы является крайне сложной проблемой, решение которой доступно только специалистам.

Литература:

1. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханишвили Т.П. Рак молочной железы. М. 1983 г.
2. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. Москва 1980 г.
3. Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Комплексное ультразвуковое исследование молочных желез. Sono Ace International 2000 г. вып.6, русская версия, стр. 86 - 91.
4. Загрекова Е.И., Мещеряков А.А.. Лекарственное лечение рака молочной железы. Русский медицинский журнал 2002 г., т.10, N14, стр.605 - 608.
5. Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. В.И.Чиссова и С.Л.Дарьяловой. Москва 2000 год.
6. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Скрябин О.Н. Прожестожель в терапии предменструального синдрома. Журналъ Акушерства и женских болезней.
7. Летягин В.П. с соавт. Редкие формы рака молочной железы. Москва 1995 г.
8. Летягин В.П. с соавт. Рак молочной железы. Москва 1996 г.
9. Летягин В.П., Легков А.А. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Москва 1977 г.
10. Лечение дисгормональных заболеваний молочных желез прогестероном, введенным трансдермально. Корпоративная информация представительства ФИК Медикаль на Украине. Вісник Ассоциации Акушерив и Гинекологив Украіны. 2000 год, N4 (липень-серпинь)
11. Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография (атлас). Москва 1977 г.
12. Материалы IY ежегодной российской онкологической конференции 21 -23 ноября 2000 года. Москва.
13. Материалы Y ежегодной российской онкологической конференции 27 - 29 ноября 2001 года. Москва.
14. Материалы YI ежегодной российской онкологической конференции 26 - 28 ноября 2002 года. Москва.
15. Огнерубов Н.А. Мастопатия. Воронеж 2001 г.
16. Операбельный рак молочной железы. Тематический журнал "Практическая онкология" 2002 год, т.3, N1, С-Петербург.
17. Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. Гинекология. Т.2, N6.
18. Пустырский Л.А. Рак молочной железы. Минск 1998 год.
19. Рак молочной железы. Тематический журнал "Практическая онкология" 2000 год N2, С.-Петербург.
20. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы (под ред. А.С.Павлова) Москва 1993 год.
21. Семиглазов В.Ф. с соавт. Новое в терапии рака молочной железы: неоадъювантная гормонотерапия. Ж.. Современная онкология 2001 г., т.3, N1, стр. 23-26.

22. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Ленинград. 1991 год.
23. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Местные гормональные препараты в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы, сопровождающихся масталгией. Русский медицинский журнал. 2000 год, т 8, N18, стр. 768 - 771.
24. Трофимова Т.Н., Солнцева И.А. Возможности эхографии в диагностике диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Sono Ace International, 2000 г., вып.6, русская версия, стр. 79-84.
25. Швецова О.Б. Возможности применения препарата "Прожестожель" у больных с мастопатией. Ж. Гинекология. Т.2, N5, стр. 148 - 150.
26. Янишевский Ф.И. Рак молочной железы. Москва 1966 год.
27. Breast cancer. (prognosis, treatment and prevention). Edited by Jorge R. Pasqualini. 2002, USA.
28. William R. Miller, James N. Ingle Endocrine Therapy in Breast Cancer. New York - Basel 2002.