

ТАМОКСИФЕН В ЛЕЧЕНИИ ДИФФУЗНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИИ

А.К.Донсков, Е.П.Куликов, П.А.Чумаченко

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

Указания на применение тамоксифена при мастопатии появились в литературе в 70-х годах прошлого столетия. Эти данные значительно разнятся относительно доз, сроков применения препарата. На основании экспериментального и клинического исследований сделан вывод об эффективности применения тамоксифена при диффузной мастопатии.

Ключевые слова: диффузная мастопатия, патоморфоз, лечение, тамоксифен, эксперимент.

Последние годы характеризуются возрастанием частоты заболеваний молочных желез. При этом наиболее часто наблюдается мастопатия. Несмотря на то, что эта патология не является облигатным предраком, не следует недооценивать роль мастопатии в развитии рака молочной железы.

Молочные железы являются частью репродуктивной системы женщины, ткани молочной железы – мишенями для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез организма.

По определению ВОЗ (1984), мастопатия (ФКМ) – фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Общность мастопатии и рака молочной железы определяется суммой схожих этиологических факторов, сочетанием этих заболеваний в большом числе наблюдений, близостью некоторых морфологических форм мастопатии к раку, схожестью нарушений как в гормональном, так и в метаболическом звене гомеостаза [2, 6].

По сложившейся традиции диагностикой и терапией заболеваний молочной железы занимаются онкологи. Очевидно, в связи с этим основное внимание уделялось злокачественным заболеваниям; мастопатии до последнего времени уделялось меньше внимания. В связи с тем, что мастопатия не является злокачественным заболеванием, онкологи до сих пор придерживаются выжидательной тактики ведения больных, ограничиваясь периодическими осмотрами. В последние годы интерес к мастопатии заметно вырос, ибо снижение заболеваемости мастопатией – реальный путь к уменьшению частоты рака молочной железы.

С этих позиций своевременная диагностика и лечение мастопатии являются основой вторичной профилактики рака молочной железы. Больные дисгормональной гиперплазией молочных желез подлежат включению в диспансерную группу наблюдения.

Мастопатия – одно из самых распространенных заболеваний у женщин: в популяции заболеваемость составляет 30-43 %, а среди женщин, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 52 %. Частота мастопатии достигает максимума к 45 годам [4].

Регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным контролем. Основная роль принадлежит в нем эстрогенам, прогестерону и пролактину. В первой фазе пубертатного периода, до менархе, на развитие молочных желез влияют эстрогены, во второй – эстрогены и прогестерон. Эстрогены ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани, прогестерон – за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек [9, 11] .

Заболевания молочной железы, объединяемые общим термином «мастопатия», называют еще дисгормональными дисплазиями. Этот термин отражает в какой-то степени патогенез и отчасти морфологические изменения. Существует большое число классификаций дисплазий, более или менее полно отражающих прогрессивные (гиперплазия, пролиферация протоков, долек, соединительной ткани) и регрессивные (атрофия, фиброз, кистообразование) изменения.

При мастопатии с гиперпластическими процессами в протоках и кистах у женщин старше 45 лет риск развития рака возрастает в 2,6 раза, при наличии атипических изменений – в 6 раз.

Для клинического использования удобна классификация, представленная в методических рекомендациях Министерства здравоохранения РСФСР о «Тактике комплексного обследования женщин с синдромом диффузных изменений в молочной железе» (1985 г.)

1. Диффузная ФКМ

- с преобладанием железистого компонента (аденоз)
- с преобладанием фиброзного компонента
- с преобладанием кистозного компонента
- смешанная форма

2. Узловая форма.

Каждая из данных видов мастопатии может иметь как пролиферирующую, так и непролиферирующую формы [4, 7].

Кроме того, выделяют особую форму заболевания молочной железы в предменструальном периоде – мастодинию, или масталгию, - циклическое нагрубание железы, обусловленное венозным застоем и отеком стромы; молочная железа увеличивается в объеме более чем на 15%.

Этиология и патогенез мастопатии не ясны, хотя по современным представлениям эта патология гормонально обусловлена. Решающая роль в ее развитии отводится прогестерондефицитным состояниям, нарушению функции яичников, при которых имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения. Это подтверждается способностью эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия альвеол, протоков, усиливать активность фибробластов и вызывать пролиферацию соединительной ткани молочной железы, а также многочисленными клиническими наблюдениями о наличии мастопатии у женщин с сопутствующей гинекологической патологией, для которой характерна гиперэстрогения, даже относительная [6]. Так как мастопатия встречается и у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией, очевидно, что решающую роль играет не абсолютная

величина гормонов в плазме, даже в свободной форме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы [4, 9, 10, 11, 12].

По данным Л.Ю.Дымарского (1970 г.), риск возникновения рака молочной железы увеличивается при наличии кистозных изменений и зависит от степени протоковой и внутридольковой пролиферации эпителия и наличия признаков кальцификации. О.Сепп (1975 г.) приводит данные, что при резко выраженной пролиферации малигнизация может наступить в 31,4% случаев.

Для ФКМ с преобладанием кистозного компонента характерно наличие множественных кистозных образований эластической консистенции, довольно хорошо отграниченных от окружающей ткани железы. Характерным клиническим признаком является болезненность, усиливающаяся перед менструациями. Кистообразование характерно для женщин в возрасте после 50 лет. В пременопаузальном возрасте кисты обнаруживаются у 25 % женщин с ФКМ, в постменопаузальном - у 60 %. Морфологическая картина кистозной формы ФКМ характеризуется наличием множественных кист, образующихся из атрофированных долек и расширенных протоков молочной железы. Характерны также фиброзные изменения интерстициальной ткани. Однако в кистах возможно возникновение пролиферативных процессов в эпителии, выстилающем стенку кисты, с образованием папиллярных образований.

Рентгенологически ФКМ с преобладанием кистозного компонента характеризуется крупнопетлистым рисунком, на котором определяются множественные просветления диаметром от 0,3 до 6 см с четкими контурами.

Цвет и консистенция кистозного содержимого различны. Жидкость частично резорбируется гистиоцитами. У 25 % больных наблюдается кальцинация кист.

На основании вышеизложенного, применение тамоксифена у больных с кистозной формой ФКМ патогенетически обосновано.

Тамоксифен – препарат группы антиэстрогенов, механизм действия которого основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочной железы.

Тамоксифен метаболизирует в печени. Его главные метаболиты:

А) 4-гидрокситамоксифен – обладает аффинитетом к рецепторам эстрадиола в 100 раз больше, чем тамоксифен.

Б) N-десметилтамоксифен – в 2 раза дольше циркулирует в крови, связывает рецепторы эстрадиола слабо.

В) 4-гидрокси-N-десметилтамоксифен

Г) NN-десметилтамоксифен

Д) метаболит «Y» - от предыдущего отличается лишь одной ОН группой вместо аминогруппы. Этот метаболит обладает эстрогенным эффектом и лишен антиэстрогенных свойств.

Тамоксифен полностью абсорбируется в ЖКТ. Пик сывороточной концентрации после приема одной дозы препарата – 4-7 часов. Время полураспада – 7 дней, его основного метаболита N-десметилтамоксифена – 14 дней.

Выделяется в основном с калом (65%), небольшие количества метаболитов экскретируются с мочой [3].

В литературе указания на применение антиэстрогенов для лечения мастопатии появились уже с конца 70-х годов XX века.

Для лечения мастопатии наиболее часто препарат назначают по 10 мг в день. После 2 недель приема отмечается снижение уровня гонадотропинов и

соответственно подавление функции яичников. После 10-12-недельного приема препарата в непрерывном режиме по 10 мг/сутки больные отмечают значительное улучшение: уменьшение боли, нагрубания, объективно уменьшаются участки уплотнения в железе. Длительность лечения составляет 3-6 месяцев [2, 5, 7] .

Это распространенная схема, но далеко не единственная. Тамоксифен назначают от 2мг/сут до 30 мг/сут [1]. Некоторые авторы рекомендуют назначать препарат по 20 мг в сутки за 10 дней до очередной менструации, продолжая это лечение синхронно с 2-3 менструальными циклами или 30-90 дней подряд женщинам в менопаузе. Авторы этой схемы отмечают уменьшение масталгии в 97% случаев, стабилизацию цикла и уменьшение кровопотери при менструации практически у всех женщин. У некоторых пациенток возможно усиление болей и чувства набухания груди в течение первых четырех недель лечения, что объясняется частичным эстрогенным действием антиэстрогенов. Резников А.С. и Скальский С.В. (1998) сообщают о местном введении препарата (мазь «Мамматон» наносят на кожу молочных желез, затем подвергают действию низкочастотного магнитного поля с амплитудным значением 1,5 – 0,5 мТл в прерывистом режиме работы двух индукторов в течение 10-20 мин. Курс - 4-8 процедур с интервалом в сутки). Однако, по нашему мнению, данный способ лечения требует уточнения механизма действия.

Почти все авторы в своих публикациях главным критерием эффективности лечения ФКМ считают купирование болей в молочных железах, упуская из внимания тот момент, что основное – восстановление нормальной гистологической структуры ткани молочной железы [5].

Для уточнения действия тамоксифена на молочную железу при кистозной мастопатии в нашей клинике был поставлен эксперимент на животных и проведена оценка эффективности тамоксифена в клинических условиях.

Материалы и методы

Модель кистозной мастопатии была вызвана у крыс путем введения синэстрола внутримышечно в дозе 10 мг в неделю в течение 6 недель. Затем опытные крысы в течение двух, четырех и восьми недель получали минимальные, терапевтические и максимальные дозы тамоксифена. Контрольные животные тамоксифен не получали, синэстрол не вводился. По истечении указанных сроков производился убой крыс хлороформом в эксикаторе, молочные железы извлекали, фиксировали в 10 % формалине, срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Оценка результатов проводилась с помощью описательного метода и метода морфометрического анализа, включающего 22 показателя (таб. 1).

Полученные результаты сравнивали с контролем нормы [8] .

В клиническое исследование было включено 30 пациенток с ФКМ с преобладанием мелкокистозного компонента, что свидетельствовало об эстрогенной насыщенности. Возраст больных: 31-40 лет – 4 (13%); 41-50 лет – 11 (37%); 51-60 – 14 (47%); старше 60 – 1 (3%). Следует отметить, что возраст подавляющего числа пациенток находился в возрастном промежутке 40-60 лет – именно на этот период приходится пик

Таблица 1.

Морфометрические показатели, используемые в исследовании ткани молочной железы.

№	Показатель	№	Показатель
1	ПГС - площадь гистотопографического среза	12	%ПС - процент площади стромы
2	К - общее количество протоков	13	ПЖ - площадь паренхимы
3	КО - количество одиночных протоков	14	ПС - площадь стромы
4	КПГ - количество протоков, входящих в состав групп	15	СВ - степень васкуляризации стромы
5	КГ - количество групп протоков	16	РП - средний размер протоков
6	Р - плотность железистого поля	17	КС - клеточность стромы
7	ПГ - плотность групп протоков	18	ВЭ - высота эпителия
8	ВГ - величина групп протоков	19	ПЭП - средняя площадь эпителия протока
9	%О - процент одиночных протоков	20	ППП - средняя площадь просвета одного протока
10	%Г - процент протоков, находящихся в группах	21	ПЭ - площадь эпителия в максимальном срезе
11	%ПЖ - процент площади железистого поля	22	ППЖ - площадь просвета желез

заболеваемости раком молочной железы. До лечения жалобы на боли в молочных железах предъявляли 20 (67 %) больных, у 10 (33%) жалоб не было. Кроме клиники диагноз подтверждался результатами маммографии, ультразвукового исследования; цитологического исследования пунктата молочных желез; обязательным являлся осмотр гинеколога. Брался анализ крови на эстрадиол и прогестерон – отклонений от нормы не выявлено. С учетом экспериментальных данных

(достижение максимальной регрессии кистозного процесса при использовании «терапевтических доз» препарата), всем больным назначали тамоксифен в дозе 10 мг/сутки. Оценку результатов проводили через 1, 3, 6, и 12 месяцев.

Результаты и их обсуждение

По сравнению с контролем нормы при действии минимальных, терапевтических и максимальных доз тамоксифена в течение 2 недель достоверно увеличиваются показатели К, КПГ, Р, ВГ, %Г, %ПЖ, ПЖ, ПЭ, ППЖ, а при использовании терапевтических и максимальных – КГ, РП, ВЭ, ПЭП ($p < 0,05$); уменьшаются показатели %О, %ПС ($p < 0,05$). В целом сохранялась гистологическая картина кистозного процесса: резко расширенные протоки с уплощенным эпителием, в просветах – белково-липидные массы; вокруг протоков – тонкие полоски фиброзной ткани.

При использовании любых доз тамоксифена при кистозной мастопатии в течение 4 недель достоверно уменьшается показатель %О ($p < 0,05$), и увеличиваются %Г, %ПЖ, ПЖ, РП, ВЭ, ПЭП, ППП, ПЭ ($p < 0,05$). Морфологически идет регрессия кист: протоки сужены, просветы хорошо различимы, без содержимого; эпителий протоков кубический; вокруг протоков - хорошо выраженная фиброзная ткань. Однако показатели данной экспериментальной группы крыс отличаются от нормы.

При использовании тамоксифена в течение 8 недель при кистозной мастопатии наиболее близкие к норме результаты были получены в группе крыс, получавших терапевтические дозы: достоверно увеличены лишь показатели %ПЖ, ВЭ, ПЭП,

ПЭ и снижен показатель %ПС. Морфологически – выраженная регрессия кистозного процесса: протоки резко сужены, просветы их различимы, эпителий кубический; содержимого в протоках нет. Резко выражена перидуктулярная строма: широкие полосы фиброзной ткани, протоки оказываются как бы «замурованными» в фиброзную муфту.

Процент площади железистого поля остается выше в сравнении с контролем нормы.

При анализе клинических данных в течение 1 месяца эффект от лечения отметили 6 (20%) пациенток в виде значительного уменьшения болей и нагрубания молочных желез; через 2 месяца улучшение наступило у 18 (60%), через 3 месяца – у 22 (73%) больных.

Из осложнений наиболее часто встречались: ощущения приливов - 4 (13%); обильные менструации и нарушение цикла - 3 (10%); боли в нижних конечностях – 3 (10%) наблюдений (последнее осложнение встречалось в течение 1 месяца приема тамоксифена, препарат отменяли из-за высокого риска тромбообразования). В 2 (7%) наблюдениях купировать ощущение приливов удалось снижением дозировки до 5 мг/сутки.

Оценка клинических изменений спустя 6 месяцев проведена у 6 (20%) пациенток, через 10 месяцев – у 3 (10%). У данной группы положительная динамика отмечалась в уменьшении зернистости молочных желез при объективном осмотре, однако маммографически и по данным УЗИ – исследования изменения оценивались как стабильные, и лишь в 2 случаях (7%) определялась положительная динамика.

В 2 (7%) наблюдениях эффекта от лечения не наблюдалось, либо он был кратковременным.

Выводы

1. В экспериментальном исследовании при использовании различных доз тамоксифена (модель кистозной мастопатии) в течение 2, 4 и 8 недель лучший результат получен у животных, получавших «терапевтические дозы» препарата в течение 8 недель.
2. Применение тамоксифена показано пациенткам с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии при преобладании кистозного компонента в дозе 10 мг на срок не менее 1 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбулатов Р.А. Лечение диффузной мастопатии / Р.А.Байбулатов, Ю.А.Магарилл // Актуальные проблемы рака молочной железы: сб.науч. тр. науч.-практ. конф., 8 – 9 апр. 2003 г., Кемерово /отв. ред. Ю.А.Магарилл. – Кемерово: Твой стиль, 2003. – Вып.7. – с.16 – 18.
2. Беспалов В.Г. Мастопатия и лекарственный препарат мамоклам / В.Г.Беспалов // Метод. пособие для врачей. – СПб. – 2008. – 68 с.
3. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли / А.М.Гарин // М.: Тверь. – 2005. – 240с.
4. Летягин В.П. Мастопатия / В.П. Летягин // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8, №11. – С.468 – 472.

5. Ли Л.А. Размышления онколога о смысле и содержании лекарственного лечения мастопатии / Л.А.Ли // Российский онкологический журнал: научно-практический журнал. – 2003. - №4. – с.35 – 38.
6. Сидоренко Л.Н. Мастопатия: психосоматические аспекты / Л.Н.Сидоренко //Л.: Медицина. – 1991. – 264 с.
7. Тагиева Т.Т. – Фиброзно-кистозная мастопатия / Т.Т.Тагиева // Гинекология: журнал для практических врачей.- 2005. - том 7, №3 – с.141 – 144.
8. Чумаченко П.А. Морфометрическая оценка состояния молочной железы / П.А. Чумаченко, Е.С. Панкратова, И.В. Васин. – Рязань, 1990. Деп. в ВИНТИ 15.11.90 № 5788-В90.
9. Folley S.J. Endocrine control of the mammary gland / S.J. Folley // Brit. med. Bull. – 1947. – Vol.5, №3. – P.130 - 133.
10. Haagensen C. Is cystic disease related to breast cancer / C. Haagensen // Surg. Pathol. – 1991. - №7. – P.17 – 19.
11. Isaacs J.H. Benign tumors of the breast / J.H. Isaacs // Obstet. Gyn. Clinics of North America. – 1994. – Vol.21, №3. – P.487-497.
12. Smith T.C. The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat / T.C. Smith // Endocr. – 1955. – Vol.57. – P.33 – 46.

THE USE OF TAMOXIFEN IN THE TREATMENT OF DIFFUSE FORMS OF THE MASTOPATHY

A.K. Donskov, E.P. Kulikov, P.A. Chumachenko

Indications on the application of tamoxifen during the treatment of the mastopathy have appeared in the literature in 70th years of the last century. These facts were considerably various concerning dozes, terms of application of a preparation. On the basis of experimental and clinical researches the conclusion about efficiency of an application of tamoxifen during the treatment of the diffuse forms of mastopathy was made .