

О.А. Ефименко, к.м.н., отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», г. Киев

Ранняя диагностика и профилактика дисгормональных заболеваний молочной железы — основы предупреждения онкологической патологии

Высокая частота дисгормональных заболеваний (ДЗ) молочных желез (МЖ) в популяции женского населения, которая по данным разных авторов колеблется в пределах 13,5-42%, и ее прогрессивное увеличение на протяжении последних десятилетий, а также неуклонный рост сочетанной эндокринной генитальной патологии обуславливает необходимость адекватной информированности гинекологов в вопросах патогенеза, диагностики и лечения патологии МЖ. И это неслучайно, ведь на сегодня именно акушер-гинеколог является врачом первого контакта для здоровых женщин всех возрастных категорий, поэтому скрининговая программа обследования молочных желез — прерогатива акушеров-гинекологов, что в 2004 г. было регламентировано приказом № 676 Министерства здравоохранения Украины.

Актуальность проблемы мастопатии обусловлена не только ее высокой частотой, но и тем, что некоторые ее пролиферативные формы с гиперплазией эпителия рассматриваются как факторы повышенного риска развития рака МЖ, который по определению ВОЗ относится к наиболее частым опухолям человека и рассматривается как основная причина смерти женщин в возрасте 45-55 лет.

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что риск развития рака МЖ определяется морфологическими особенностями гиперплазий, генетически детерминирован и значительно выше при положительном семейном анамнезе. Отличительной особенностью строения МЖ является сложность четкой дифференциации физиологических и патологических изменений в ней, что прежде всего связано с тем, что этот орган никогда не бывает в состоянии морфофункциональной стабильности из-за высокой чувствительности к гормональным факторам (как физиологическим, так и патологическим), а также из-за влияния на ее структуру генитальной и экстрагенитальной (соматической и эндокринной) патологии и особенно психоэмоционального статуса.

Все это предопределяет склонность МЖ к развитию различных патологических процессов, клиническим проявлением которых является болевой синдром и уплотнение тканей. Это негативно отражается на состоянии здоровья и качестве жизни современной женщины и требует своевременной медикаментозной коррекции.

Гормоны яичников оказывают в основном стимулирующий эффект на пролиферацию и дифференциацию клеток молочных желез. В фолликулиновой фазе под действием эстрогенов происходит пролиферация клеток в терминальных отделах протоков, в лютеиновой фазе за счет воздействия прогестерона обеспечивается дольчато-альвеолярное развитие и клеточная дифференциация. Таким образом, первый пик пролиферации эпителия МЖ наступает во время фолликулиновой фазы под влиянием фолликулотропина, лютеинизирующего гормона и повышенного уровня эстрогенов, а второй — в середине лютеиновой фазы при максимальных концентрациях прогестерона.

Кроме того, существует локальный метаболизм эстрогенов в эпителии МЖ, который обеспечивают эстрадиолконвертирующие ферменты, а также ароматизация андрогенов и превращение их в эстрогены (рис. 1).

Таким образом, в паренхиме МЖ может наблюдаться локальная гиперэстрогемия при нормальном сыровоточном содержании эстрадиола, что также отражается на клеточной пролиферации и дифференциации эпителия. При этом макроскопическая структура МЖ в основном определяется репродуктивным

анамнезом и возрастом. Именно физиологические процессы, происходящие при беременности и лактации, обеспечивают у рожавших женщин репродуктивного возраста дольчатую структуру МЖ, которая состоит из четырех типов долек.

— приоритетность программы здоровья;
— четкое понимание факторов риска;
— направленность на выявление латентных (доклинических) фаз заболевания;
— использование тестов, обеспечивающих простоту, доступность, точность,

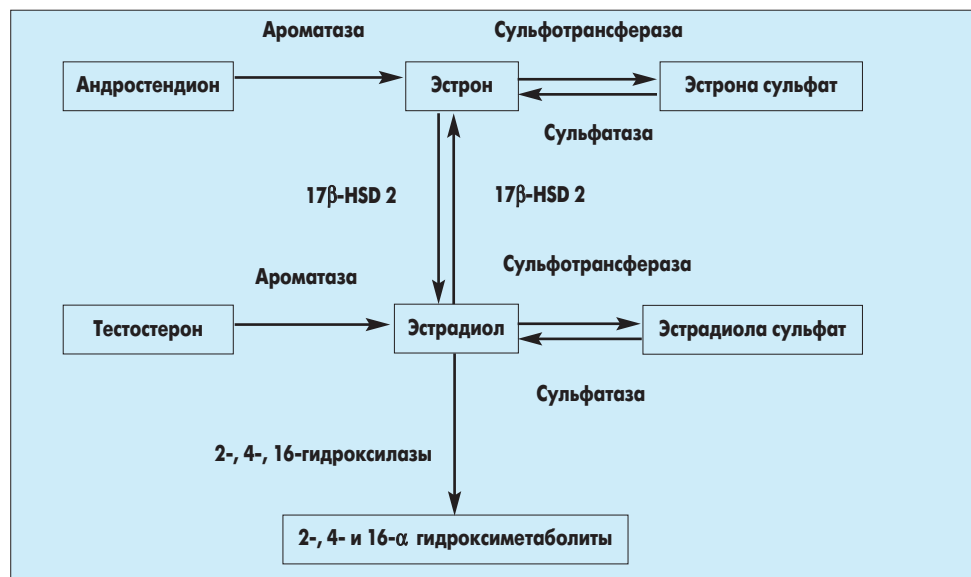


Рис. 1. Метаболизм эстрогенов в молочной железе
17β-HSD — 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-гидроксистероиддегидрогеназа)

Далее в связи с возрастной эндокринной перестройкой у женщин постепенно наступает инволюция железистых структур. Как показано на рисунке 2, в постменопаузе МЖ рожавших женщин, состоящая преимущественно из долек III типа, претерпевает инволютивные изменения, приближаясь по структуре к МЖ нерожавших, у которых преобладают дольки I типа и где наблюдается наибольший уровень клеточной пролиферации, что и обуславливает наиболее высокий риск развития рака именно в этих структурах. В то же время в дольках I типа наблюдается наиболее высокий процент гестаген-рецептор-положительных клеток, который с возрастом уменьшается. Содержание эстроген-рецептор-положительных клеток в дольках I типа достигает максимума к периоду менопаузы, и расположены они преимущественно в эпителии протоков желез, где в 90% случаев и происходит развитие рака МЖ. Важно отметить, что плотность эстрогеновых рецепторов в МЖ в норме в 10-20 раз ниже, чем в эндометрии. Следовательно, именно морфологической инволюцией МЖ и гормональной дисфункцией яичников в менопаузе можно объяснить возрастную пик рака МЖ у этой категории женщин.

Что же касается доброкачественных гиперплазий МЖ, учитывая патогенетические механизмы их развития и значительный удельный вес в них дисгормональных нарушений, коррекция гормонального гомеостаза, прежде всего в отношении половых стероидных гормонов, является одной из первоочередных задач в решении этой проблемы и требует применения специальных скрининговых программ, идеальными критериями успешности которых являются:

возможность повторного применения, высокую чувствительность и высокую специфичность;
— наличие доступных методов лечения;
— доверие пациентов;
— мониторинг выявляемости ранних стадий заболеваний.

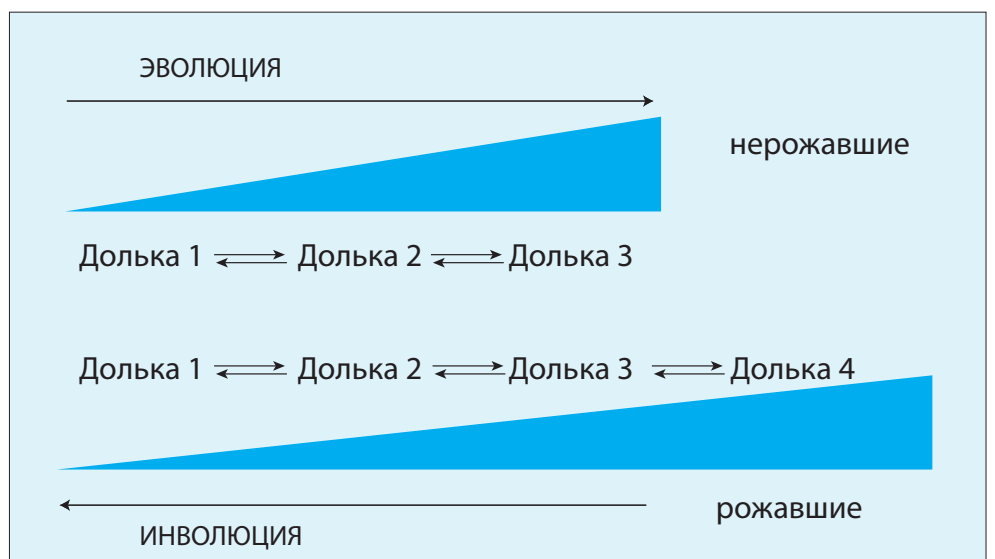


Рис. 2. Эволюционно-инволюционные изменения структуры МЖ у рожавших и нерожавших женщин

При этом важно помнить, что поиск причины возникновения заболеваний — это постоянный, а не одномоментный процесс. Кроме того, общеизвестно, что стоимость лечения на ранней стадии заболевания значительно ниже, чем при запущенной. Как и при любом другом заболевании, ранняя диагностика рака МЖ — залог его успешного лечения. Об этом свидетельствует тот факт, что 10-летняя продолжительность жизни правильно пролеченных больных раком МЖ 0 и I (T1a) стадий превышает 95%. Есть данные



О.А. Ефименко

о 20-летней выживаемости таких больных в 92% случаев (Харченко В.П., Рожкова Н.И., 2000) и 5-летней — в 100% случаев (Линденбратен Л.Д. и соавт., 1997). Однако, если патология распространилась в регионарные лимфоузлы, 10-летняя выживаемость больных снижается до 75%, а при наличии отдаленных метастазов не превышает 2%.

Рекомендации по скринингу МЖ регламентированы существующим приказом МЗ Украины и включают самообследование МЖ, клиническое обследование врачом и скрининговую маммографию.

Следует отметить, что при клиническом исследовании МЖ основным принципом является онконастороженность. Также особое внимание следует уделять клиническим признакам малигнизации (наличие опухоли, втянутость соска, эрозия соска, аксиллярная лимфоаденопатия и т.д.) и учету факторов риска развития рака МЖ. В последнее время большое внимание уделяется пропаганде профилактики рака МЖ и учету факторов риска развития этого заболевания, а именно:

- отсутствие беременности;
- отсутствие лактации;
- возраст старше 35 лет (60% рака МЖ у женщин >60 лет);
- семейный анамнез (при заболевании у родственников риск развития — 1,7);
- рак молочной железы в анамнезе (при *in situ* в анамнезе риск увеличивается в 8-10 раз);
- возраст менархе до 12 лет;
- возраст первых родов после 30 лет;
- возраст менопаузы старше 55 лет;
- атипии в результатах предыдущих биопсий (риск увеличивается в 4-5 раз);

- употребление алкоголя (100 мл крепких напитков или 200 мл вина в день увеличивает риск в 2,5-3 раза);
- боль в грудной клетке;
- использование экзогенных гормонов.

У современных женщин происходит 400-450 менструальных циклов во время репродуктивного периода в отличие от 40-50 менструальных циклов у женщин в начале XX века. Уменьшение количества родов и периодов лактации, рост количества абортов неблагоприятно сказывается на процессах пролиферации и

дифференциации эпителия МЖ, что в свою очередь увеличивает риск развития как доброкачественных так и онкологических заболеваний МЖ и требует применения современных скрининговых диагностических алгоритмов.

! Билатеральная маммография — золотой стандарт обследования МЖ — является наиболее информативным методом ранней диагностики рака, позволяющим визуализировать опухоли начиная с 0,1 см по наличию микрокальцинатов размером от 50 микрон, что является первым и наиболее частым (90%) признаком формирования протокового рака *in situ*. По данным ВОЗ, ежегодное маммографическое обследование женщин в возрасте 50-69 лет снижает смертность от этого заболевания на 40%.

Перспективно определение генетических факторов предрасположенности к развитию рака МЖ, в частности мутаций генов BRCA-1, BRCA-2, которые встречаются в 5-10% случаев этой патологии. Показаниями к проведению тестов на BRCA-1, BRCA-2 на сегодняшний день служат:

- Факторы персонального анамнеза:
 - рак МЖ в молодом возрасте (старше 50 лет) или рак яичников в любом возрасте;
 - билатеральный рак МЖ или две и более первичных опухолей в МЖ;
 - рак МЖ и рак яичников у одной пациентки;
 - рак МЖ у мужчин.
- Факторы семейного анамнеза:
 - два или более членов семьи с раком МЖ и/или яичников;
 - один или более случаев рака МЖ у мужчин;
 - ранние случаи рака МЖ или яичников у близких родственников;
 - подтвержденные мутации BRCA-1, BRCA-2.

Основным преимуществом определения BRCA-1, BRCA-2 является возможность оценки специфического риска развития рака МЖ, однако применение этого метода связано и с рядом деонтологических проблем: развитие стресса, боязнь передачи мутации детям, возможность дискриминации при трудоустройстве и оформлении медицинской страховки, отказ от скрининговых программ диагностики рака МЖ при отрицательном результате генетического исследования.

К счастью, рак МЖ — медленно развивающееся заболевание. Доказано, что на начальных стадиях объем опухоли МЖ удваивается за 100 дней, злокачественное новообразование в 1 мм формируется в течение 6 лет, на протяжении следующих 6-10 лет оно увеличивается до 1 см. Следовательно, так называемое маммографическое диагностическое окно составляет примерно 6 лет до появления пальпируемого образования в МЖ.

Изначальная правильная оценка морфофункционального состояния МЖ особенно важна при назначении гормональной терапии, позволяющей при различных видах ДЗ МЖ уменьшить выраженность патологических изменений и тем самым снизить риск развития онкологических заболеваний.

! Большинство исследователей считают, что у молодых женщин (до 40 лет) ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ является наиболее информативным и востребованным методом исследования.

В нашей клинике выработаны следующие показания к проведению УЗИ МЖ:

- скрининг МЖ до 40 лет;
- мониторинг состояния МЖ у женщин, принимающих гормональные препараты (прогестины в составе оральных

контрацептивов, заместительная гормональная терапия);

- интерпретация маммографических данных относительно определения структуры объемных образований;
- наблюдение размеров объемных образований у молодых женщин в динамике;
- контрольное обследование после пункционной биопсии и хирургических вмешательств на МЖ;
- гнойно-воспалительные процессы.

! К преимуществам ультразвукового метода обследования можно отнести:

- возможность проведения исследования в любой фазе менструального цикла;
- отсутствие рентгеновского облучения и необходимости применения рентгеновской аппаратуры;
- возможность проведения исследования несколько раз в год;
- использование четких критериев визуализации кист и образований, содержащих жидкость.

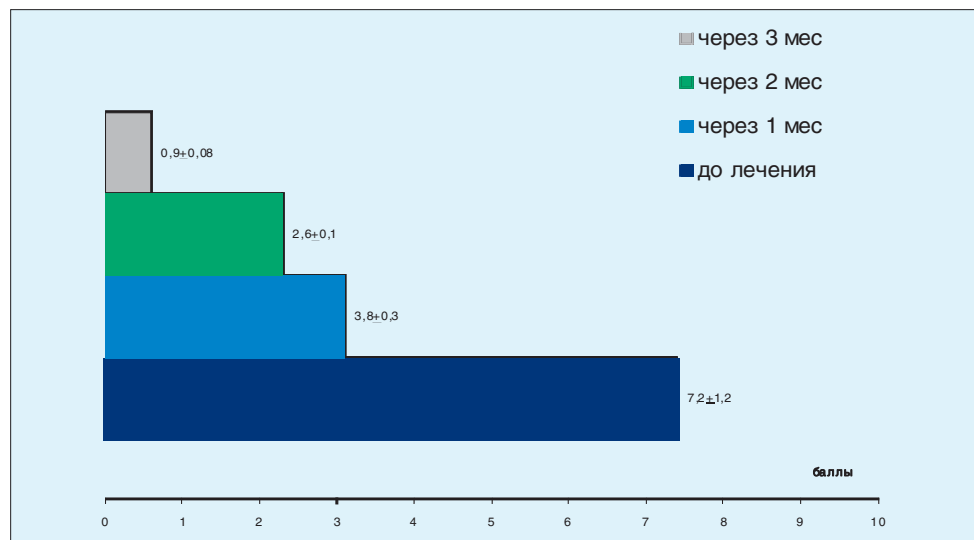


Рис. 3. Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ на фоне применения препарата Прожестожель

Недостатком УЗИ МЖ, безусловно, является слабая визуализация ранних доклинических минимальных форм рака МЖ.

На протяжении 10 лет используя УЗИ как скрининговое обследование пациенток с гинекологической патологией, мы убедились в высокой информативности, доступности и крайней необходимости этого метода. Об этом свидетельствует неуклонный рост выявляемости практически бессимптомной патологии МЖ на гинекологическом приеме, включая объемные образования, требующие оперативного лечения, и впервые выявленный рак МЖ. Важно отметить, что удаление объемных образований производилось только после предварительной тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвука и цитологического исследования полученного материала. Эти данные свидетельствуют о важной роли активных скрининговых программ в ранней диагностике и своевременном лечении сочетанной эндокринной патологии и предупреждении рака МЖ.

Определяя тактику ведения пациенток с ДЗ МЖ, следует отметить чрезвычайную важность согласованных действий специалистов разных направлений и подчеркнуть, что именно взаимодействие гинеколога и маммолога формирует представление о патогенезе ДЗ МЖ у конкретной пациентки и определяет тактику терапии.

Только такое сотрудничество может обеспечить, с одной стороны, выявление причинно-следственной связи в развитии данной патологии, особенно в случае ее сочетания с гинекологическими заболеваниями, и назначение индивидуальной патогенетической терапии, а с другой — максимально учесть степень онкологического риска и обеспечить своевременное хирургическое лечение.

Следует отметить, что простое наблюдение пациенток с ДЗ МЖ с периодическим ультразвуковым и маммографическим контролем с целью не пропустить время для проведения оперативного лечения — недопустимо.

Учитывая вышеописанные факторы риска и гормональные механизмы, лежащие в основе развития ДЗ МЖ, применение препаратов прогестерона является патогенетически обоснованным. Прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на ткань МЖ. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия он потенциально может видоизменять ответ как нормальных, так и раковых клеток на разных уровнях за счет стимуляции продукции 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстрона сульфат; созревания и дифференцировки эпителия альвеол,

который подвергается дальнейшему клеточному делению; down-регуляции эстрогеновых рецепторов в эпителии МЖ, что проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами; модуляции апоптоза клеток за счет модулирования митогенных протоонкогенов, таких как *c-myc* и *c-fos*.

В частности, наш опыт позволяет отметить высокую эффективность препарата Прожестожель в лечении ДЗ МЖ. Отсутствие системного действия этого препарата прогестерона при трансдермальном применении особенно актуально у пациенток перименопаузального возраста при сочетании ДЗ МЖ с патологией репродуктивной системы и сопутствующей экстрагенитальной патологией. На рисунке 3 представлена положительная динамика масталгии на фоне применения Прожестожеля у женщин раннего и активного репродуктивного возраста с ДЗ МЖ. Оценка интенсивности болей производилась по визуализационной аналоговой шкале (ВАШ). Полученные данные дают основание рекомендовать Прожестожель для лечения мастодии у пациенток с ДЗ МЖ, особенно при сочетанной эндокринной патологии для минимизации системного гормонального воздействия на органы-мишени репродуктивной системы.

Следует также отметить, что применение препаратов прогестерона при ДЗ МЖ должно проводиться в комплексе с патогенетической терапией, направленной на стабилизацию гормонального и иммунного гомеостаза, функции желудочно-кишечного тракта, состояния центральной и вегетативной нервной системы и модификацию образа жизни.

Список литературы находится в редакции.

Новости

BMJ helping doctors make better decisions

Кратковременная персистенция папилломавирусной инфекции и риск неоплазии в будущем

Персистирующей инфекции, вызванной онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ), отводится основное значение в развитии рака шейки матки. Вследствие этого в последнее время в программу скрининга рака шейки матки включается определение ДНК онкогенных типов ВПЧ. Определение ДНК ВПЧ более надежно, но в сравнении с традиционным цитологическим исследованием обладает большей чувствительностью и меньшей специфичностью в диагностике внутриэпителиальной шейечной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN) 2 стадии и более выраженных процессов (CIN2+).

В популяционное когортное исследование в период с июня 1993 г. по декабрь 1994 г. было отобрано 10 049 женщин. Активное динамическое наблюдение осуществлялось за подгруппой пациенток, имеющих большой опыт сексуальных контактов (2626). При включении в исследование и при каждом последующем осмотре отбирались два образца материала с поверхности шейки матки. В полученном материале впоследствии проводилось определение ДНК ВПЧ методом ПЦР. Осуществлялось определение ВПЧ генотипов 2, 6, 11, 13, 16, 18, 26, 31-35, 39, 40, 42-55, 51-59, 61, 62, 66-74, 81-85 и 89. ВПЧ генотипов 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82 рассматривались как онкогенные.

Из 2626 пациенток у 2282 (86,9%) повторное обследование проведено в среднем через один год (от 9 до 21 месяца), причем как при первичном исследовании, так и при повторном получены достоверные результаты при использовании ПЦР, что позволило выделить группу женщин для оценки краткосрочной персистенции вируса.

Суммарная частота развития CIN2+ у пациенток с двукратными положительными результатами обследования на наличие онкогенных типов ВПЧ (ВПЧ+/ВПЧ+) с интервалом не менее чем в 1 год в течение 3 лет составила 17,0% (95% ДИ 12,1-22,0%). При этом частота CIN2+ не зависела от обнаружения идентичного либо нового типа онкогенного вируса. Трехлетняя суммарная частота развития CIN2+ в зависимости от результатов первичного и повторного обследования на онкогенные типы ВПЧ составила 3,4% (95% ДИ 0,1-6,8%) при ВПЧ-/ВПЧ+ (вновь приобретенная инфекция), 1,2% (95% ДИ -0,2-2,5%) — при ВПЧ+/ВПЧ- (самостоятельная санация) и 0,5% (95% ДИ 0,1-0,9%) при ВПЧ-/ВПЧ- (отрицательные результаты двух тестов). Пятилетняя суммарная частота развития CIN2+ в зависимости от результатов обследования на ВПЧ составила 23,7% (95% ДИ 14,8-32,6%) при ВПЧ+/ВПЧ+, 4,4% (95% ДИ -0,3-5,1%) при ВПЧ-/ВПЧ+, 1,6% (95% ДИ -0,04-3,1%) при ВПЧ+/ВПЧ- и 0,5% (95% ДИ -0,1%-0,9%) при ВПЧ-/ВПЧ-.

Отдельно проведен анализ значимости определения ВПЧ-16 в развитии предрака и рака шейки матки. При кратковременной персистенции ВПЧ-16 суммарная трех- и пятилетняя частота развития CIN2+ составила 40,8% (95% ДИ 26,4-55,1%).

Таким образом, двукратные положительные результаты обследования на предмет наличия онкогенных типов ВПЧ свидетельствуют о повышенном риске развития CIN2+, в то время как отсутствие вируса даже по данным одного из двух определений позволяет отнести пациенток к группе низкого риска. На основании результатов двукратного обследования, особенно в случае обнаружения ВПЧ-16, возможно выделение группы высокого риска по развитию предрака шейки матки в течение нескольких последующих лет.

Castle P.E. et al. BMJ 2009; 339: b2569

Подготовил Олег Мазуренко