

Я.В. Антоновская
И.И. Смоланка
И.С. Шпонька
В.А. Бондарева

Днепропетровская
государственная медицинская
академия, Днепропетровск

ГУ «Национальный институт
рака», Киев, Украина

Ключевые слова: молочная
железа, дисгормональная
дисплазия, гормонотерапия,
Фарестон (торемифен).

ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗЫ ФАРЕСТОНА® (ТОРЕМИФЕНА) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА

Резюме. Проанализирована эффективность применения препарата Фарестон в различных дозировках в зависимости от рецепторного статуса ткани молочной железы у больных с локальными формами дисгормональных дисплазий молочных желез.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными заболеваниями. Среди женского населения лидирующее место в течение ряда лет занимает заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) [1, 2].

Одним из ведущих факторов возникновения РМЖ является наличие дисгормональных заболеваний молочных желез (МЖ) у женщин [3]. Данные литературы свидетельствуют, что РМЖ развивается в 3–6 раз чаще на фоне диспластических процессов в МЖ и в 30–40 раз — при узловых и локальных формах с выраженной степенью пролиферации эпителия МЖ. Так, при непролиферативной форме мастопатии малигнизация наступает в 0,8%, при мастопатии с умеренной пролиферацией — в 2,34%, а при резко выраженной — в 31,4% случаев [4–6]. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения дисгормональных заболеваний МЖ в последние годы приобретают все большую актуальность. Это связано со стойкой тенденцией к росту заболеваемости доброкачественными и, как следствие, злокачественными заболеваниями МЖ [7].

МЖ находится под постоянным гормональным влиянием и является органом-мишенью для половых стероидных гормонов. Изменение гормонального баланса вызывает морфологическую перестройку ткани МЖ, но у одних женщин эти изменения могут быть компенсированными, то есть оставаться в физиологических рамках, а у других, при условии активации рецепторного аппарата МЖ, могут перейти в патологическую стадию. Как показали данные исследований, уровень рецепторов эстрогенов в группе больных с фиброзно-кистозной пролиферирующей мастопатией выше, чем у больных с непролиферативной формой этого заболевания [8]. Знание уровня рецепции половых стероидов имеет особенно важное прогностическое значение

при лечении пациенток с заболеваниями МЖ. Доказано, что для формирования патологических процессов в МЖ имеет значение не только абсолютная концентрация гормонов в регионарном кровотоке, но и локальное состояние рецепторного аппарата [9]. Развитию гиперпластических процессов в МЖ способствует абсолютная и относительная эстрогенизация органов-мишеней.

Нарушение сложных гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений изменяет чередование циклических процессов в женском организме. Полномка их приводит к возникновению заболеваний, морфологическим субстратом которых является пролиферация эпителия выводных протоков и железистых структур МЖ [10, 11]. Проллиферативная гиперплазия, как мы уже упоминали, является достаточно часто отмечающимся повреждением с повышенным риском последующего развития рака по сравнению с общей популяцией или с женщинами с непролиферативными гиперпластическими процессами [12, 13]. В последнее время все больше внимания уделяется поиску биомаркеров, которые помогут улучшить точность предсказания течения заболевания для каждой женщины. Это поможет в выборе соответствующей терапии и в оценке ее эффективности. Так же эти маркеры могут помочь в мониторинговании ответа на данный вид терапии или предсказывать ответ на различные виды терапии.

Учитывая роль эстрогенов в регуляции и пролиферации эпителия МЖ, в патогенезе дисгормональных дисплазий и опухолевых заболеваний этого органа, одно из важных мест в лечении при названных заболеваниях занимает гормонотерапия, в частности использование антиэстрогенных препаратов.

Задача нашего исследования — оценить эффективность применения при лечении пациенток с локальными формами дисгормональной дисплазии МЖ различных доз препарата Фарестон (торемифен).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 47 женщин с локальными формами дисгормональных дисплазий МЖ в возрасте 41–47 лет с сохраненной овариально-менструальной функцией, с эстроген- и прогестерон-позитивным рецепторным статусом (РЭ+, РП+) ткани МЖ, пролеченные ранее препаратом Фарестон («Orion Pharma», Финляндия) (20 мг/сут) в течение 3 мес. Всем пациентам до начала лечения Фарестоном было проведено комплексное обследование, включающее ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ (до и после 3 мес лечения) на аппарате Aloka-1700 (датчик 7,5); маммографию на аппарате General Electric; трепанбиопсию МЖ под контролем УЗИ; иммуногистохимическое исследование экспрессии РЭ, РП, HER-2/neu и Ki-67 в ткани МЖ; консультацию гинеколога до и после лечения; УЗИ органов малого таза (до и после лечения) — на аппарате Aloka-1700 (TV-датчик); общеклинические исследования (общий анализ крови и мочи, рентгенологическое исследование и УЗИ органов грудной полости); оценку проявлений предменструального синдрома (ПМС) по шкале предменструального напряжения до и после лечения; выраженность боли до и после лечения (по визуально-аналоговой шкале — ВАШ).

Все женщины предъявляли жалобы на боль в МЖ (выраженность болевого синдрома 4,7 балла по ВАШ) (рис. 1); чувство нагрубания, тяжести в МЖ за несколько дней до начала месячных или начиная со середины цикла; увеличение объема молочных желез; увеличение плотности молочных желез; наличие пальпируемых уплотнений. При верификации диагноза путем трепанбиопсии установлены следующие гистологические диагнозы: пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни I–II степени — у 68%; пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни III степени — у 23%, склерозирующий аденоз МЖ — у 9% пациенток.

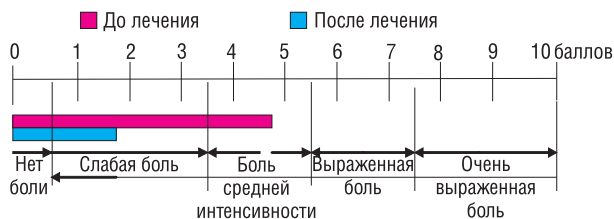


Рис. 1. Средняя выраженность боли по шкале ВАШ до и после лечения пациенток скорректированными дозами Фарестона

По данным иммуногистохимического исследования РЭ+/РП+-статус с содержанием в ткани МЖ рецепторов в диапазоне 50/47–150/160 фмоль/мг соответственно отмечен у 55% больных; 150/147–200/210 фмоль/мг соответственно — у 35%; > 200/210 фмоль/мг — у 10% больных.

Отсутствие экспрессии HER2/neu зарегистрировано у 83% пациенток, HER2/neu-слабопозитивная экспрессия (+) выявлена у 17% больных.

Уровень Ki-67 в ткани МЖ < 5% зарегистрирован у 74% больных, > 5% — у 26%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов спустя 3 мес лечения Фарестоном (20 мг/сут) выявлено, что полный клинический, маммографический, сонологический регресс был достигнут у 55% пациенток, у 35% — частичный регресс, у 10% — без эффекта. При анализе иммуногистохимических данных констатированы отличия в уровне экспрессии РЭ/РП в МЖ в подгруппах с разным эффектом лечения: у пациенток с полным регрессом — 50–150 фмоль/мг; с частичным регрессом — 150–200 фмоль/мг; без эффекта — > 200 фмоль/мг. В соответствии с полученными данными была произведена коррекция дозы Фарестона: пациенткам с частичным регрессом — 40 мг/сут, пациенткам без эффекта — 60 мг/сут. На всех этапах лечение проводили в комплексе с прогестинами во II половине менструального цикла. Период лечения скорректированными дозами Фарестона — 6 мес.

По результатам анализа полученных данных установлено, что после курса лечения скорректированными дозами Фарестона отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома в МЖ (до 1,8 баллов по ВАШ) (см. рис. 1). Более трети женщин продолжали отмечать проявления ПМС, спустя 3 мес лечения Фарестоном в дозе 20 мг/сут. После проведенного лечения скорректированными дозами Фарестона только у 2% случаев сохранялась клиника ПМС (по шкале проявления ПМС).

При обследовании МЖ до лечения у всех женщин определяли пальпируемые уплотнения и/или повышенную плотность МЖ. После лечения отмечена значительная положительная динамика клинических проявлений у 92% пациенток. По данным маммографии у больных спустя 9 мес лечения отмечено уменьшение аденозного компонента и снижение интенсивности фиброзных структур (рис. 2).

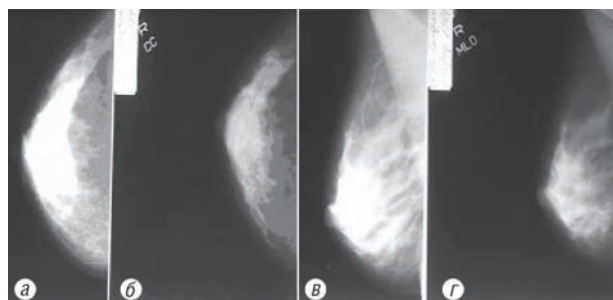


Рис. 2. Данные маммографии пациентки А — до лечения (а), после лечения (б); пациентки М — до лечения (в), после лечения (г)

При оценке гинекологического статуса следует особо подчеркнуть, что не отмечено гиперплазии эндометрия, роста миом матки за время лечения, имевший место у 3 пациенток эндометриоз за время лечения частично регрессировал.

Таким образом, анализируя полученные данные можно отметить, что при проведении исследований у пациенток с локальными формами дисгормональных дисплазий МЖ после проведенного лечения скорректированными дозами Фарестона был

достигнут полный клинический, маммографический, сонологический регресс.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена прямая зависимость между рецепторным статусом (уровни экспрессии РЭ и РП) ткани МЖ и эффективной дозой назначаемых антиэстрогенов (Фарестон).

2. При адекватном подборе дозы Фарестона (в зависимости от рецепторного статуса) его высокая эффективность и хорошая переносимость позволяет успешно использовать этот препарат в комплексном лечении локальных форм дисгормональных дисплазий МЖ у женщин с сохраненной овариально-менструальной функцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру України. Київ, 2004; (5). 94 с.
2. Рак в Україні, 2005–2006. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру України. Київ, 2007; (8). 94 с.
3. Дильман ВМ. Эндокринологическая онкология. Ленинград, 1983. 389 с.
4. Рыбин ЕП, Берштейн ЛМ, Цырлина ЕВ и др. Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями, формирующими синдром «гормон-ассоциированных раков». Вопр онкологии 1996; (3): 41–4.
5. Летагин ВП, Высоцкая ИВ, Легков АА и др. Лечение доброкачественных злокачественных заболеваний молочной железы. Москва: Рондо, 1997. 288 с.
6. Семиглазов ВФ, Нургазиев КП, Арзуманов АС. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алма-Аты, 2001. 344 с.
7. Miller WR, Ingle JN. Endocrine Therapy in Breast Cancer. 2002. 323 p.

КОРПОРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

8. Практическая гинекология / Под ред ВИ Кулакова, ВН Прилепской / Москва: МЕД-пресс, 2001: 125–76.

9. Тагиева ТТ. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста. Гинекология 2001; 3 (3): 107–10.

10. Нумкина НГ. Новые подходы к диагностике и лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы. [Дис... канд мед наук]. Москва, 1999. 129 с.

11. Runnebaum B, Rabe T. Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine 1997; 1: 585–99.

12. Schindler AE, Campagnoli C, et al. Aspects of progestin activity on the breast. Maturitas 1998; 29: 61–5.

13. Бубликов ИД. Гормональный статус и некоторые аспекты лечения больных диффузной мастопатией. [Дис ... канд мед наук]. Рязань, 1998. 158 с.

FARESTON® (TOREMIFENE) DOSE OPTIMIZATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL FORMS OF DISHORMONAL MAMMARY DYSPLASIAS DEPENDING ON THE RECEPTOR STATUS

Y.V. Antonovskaya, I.I. Smolanka, I.S. Shpon'ka, V.A. Bondareva

Summary. *The paper analyses the efficacy of the application of different doses of Fareston depending on the receptor status (ER, PR) of the breast tissue in patients with local forms of dishormonal mammary dysplasia.*

Key Words: breast, dishormonal dysplasia, hormone therapy, Fareston (toremifene).

Адрес представительства «Orion pharma»:
04116, Киев, ул. Шолуденко, 3, офис 309