Współczesna Onkologia (2008) vol. 12; 6 (267–271)

Miejscowe zastosowanie metotreksatu w leczeniu nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego*

Local intracystic application of methotrexate in the treatment of recurrent breast cysts

Stanisław Stanosz

Pracownia Menopauzy i Andropauzy, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Wstęp: W patogenezie rozwoju zmian włóknisto-torbielowatych główną rolę odgrywają zaburzenia w metabolizmie monoamin, hormonów i czynników wzrostowych.
Cel pracy: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metotreksatu, inhibitorów aromatazy aromatycznej i bromokryptyny w leczeniu nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego.
Materiał i metody: Badaniem objęto 45 kobiet, które podzielono na dwie grupy na podstawie wyników badania ultrasonograficznego i mammograficznego. Grupę I – kontrolną z prawidłowymi gruczołami piersiowymi stanowiło 20 kobiet, a grupę II – badaną – 25 kobiet z nawrotowymi torbielami gruczołów piersiowych. Pod kontrolą ultrasonograficzną opróżniano torbiel, a następnie podawano metotreksat w dawce jednorazowej 50 mg/dobę oraz doustnie aminoglutetymid i bromokryptynę.
Wyniki: Badania morfologii krwi, czynności wątroby, nerek przeprowadzone fotometrycznie oraz stężenia hormonów płciowych, hydrokortyzonu ocenione immunoenzymatycznie nie wykazywały odchyleń od normy w porównaniu z wartościami wyjściowymi.
Wnioski:
1. Zastosowanie miejscowe metotreksatu do światła nawrotowych, opróżnionych torbieli gruczołu piersiowego może być metodą z wyboru w leczeniu zachowawczym tego schorzenia.
2. Pojedyncza dawka metotreksatu 50 mg/dobę zastosowana raz w tygodniu miejscowo do światła torbieli gruczołu piersiowego nie powoduje objawów ubocznych.
3. Zastosowanie metotreksatu w leczeniu skojarzonym hiperprolaktynemii i hiperestrogenizmu w terapii nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego wpływa korzystnie na efekty terapeutyczne.

Słowa kluczowe: metotreksat, torbiele nawrotowe, gruczoł piersiowy, estrogeny, prolaktyna.

Wstęp

W zmianach włóknisto-torbielowatych gruczołu piersiowego istotną rolę odgrywają zaburzenia w metabolizmie monoamin, estrogenów, czynników wzrostowych oraz obniżony wskaźnik estrogenowo-progesteronowy [1–4]. W zmianach włóknisto-torbielowatych wyróżnia się typy: włóknisty, torbielowaty i włóknisto-torbielowaty [5]. W gruczole piersiowym w ok. 40% przypadków występują torbiele małe, natomiast w 60% stwierdza się torbiele duże o średnicy powyżej 1 cm. Duże torbiele z atypową hiperplazją pięciokrotnie częściej stwarzają ryzyko rozwoju raka piersi w porównaniu z kobietami zdrowymi [6, 7]. W zależności od wartości wskaźnika potasowo-sodowego torbiele dzieli się na 3 rodzaje:
- torbiele ze wskaźnikiem powyżej 1,
- torbiele ze wskaźnikiem poniżej 1,
- torbiele bez charakterystycznego wskaźnika elektrolitowego [8–10].

Ważnym kierunkiem badań prognostycznych są również oceny stężeń w płynie torbieli i w surowicy monoamin, hormonów płciowych, czynników wzrostowych, białek i lipidów [11–17].

Leczenie nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego jest trudnym zadaniem dla lekarza klinicysty, ponieważ leczenie zachowawcze hormonalne i farmakologiczne nie zawsze jest skuteczne. Obecnie w leczeniu nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego zastosowanie mają biopsja cienkoigłowa torbieli i wycięcie torbieli. Metody te, zwłaszcza stosowane wielokrotnie, dają niekorzystny efekt kosmetyczny i wywierają negatywny wpływ na psychikę pacjentki, prowadząc do zaburzeń emocjonalnych. Biorąc pod uwagę obecne niewystarczające metody leczenia nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego, podjęto próbę skojarzonego leczenia tych zmian miejscowo podawanym do światła torbieli metotreksatem oraz za pomocą doustnych inhibitorów aromatazy aromatycznej i bromokryptyny.

Metotreksat pierwszy raz zastosowano miejscowo w 1982 r. do leczenia zachowawczego ciąży pozamacicznej pod nadzorem laparoskopii, badania ultrasonograficznego i stężenia β-podjednostki HCG w surowicy z dobrym rezultatem.

Cel pracy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metotreksatu, inhibitorów aromatazy oraz bromokryptyny w skojarzonym leczeniu nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego.

Materiał i metody

Do leczenia zakwalifikowano 45 kobiet w wieku przedmenopauzalnym – 42–51 lat (średnia wieku 47±2,81). Wszystkie badane kobiety były wieloród-

*Praca oryginalna

Background: In the aetiopathogenesis of fibrocystic changes of the breast, an essential role is played by disturbances of metabolism in the monoamines, oestrogens and growth factors.
Aim of the study: To assess the results of treatment of recurrent breast cysts by the inhibitors aromatase, bromocriptine and local intracystic injections of methotrexate.
Material and methods: 45 premenopausal women aged 42–45 were enrolled in this study according to ultrasound and mammographic criteria and were divided into two groups. The control group comprised 20 women without changes in the breast gland. The study group comprised 25 women with recurrent breast cysts. Under ultrasound quite fine-needle biopsy of the cysts was performed and, the cysts having been emptied, methotrexate in the dose of 50 mg/24 h and oral aromatase inhibitor with bromocriptine were locally injected into the cysts. Biochemical analysis was performed by photometric and immunoenzymatic methods.
Results: The diameter of the cyst the longer the time elapsed to achieve resorption of the cysts.
Conclusions:
1. Local intracystic fine needle methotrexate injection may be a mode of choice in the treatment of recurrent breast cancer cysts.
2. Single injection in the dose of 50 mg/24 h of methotrexate into recurrent breast cysts emptied during fine needle biopsy aspiration did not lead to undesirable side effects.
3. Combined treatment of relative hyperoestrogenism and hyperprolactinaemia with local intracystic methotrexate application has profitable therapeutic effects.

Key words: methotrexate, recurrent breast cysts, oestrogens, prolactin.

kami o średniej rozrodczości 2,1±0,8. Kobiety z negatywnym wywiadem chorobowym, bez nałogów, na podstawie badania ultrasonograficznego zostały podzielone na dwie grupy. Grupa I – kontrolna – obejmowała 20 kobiet bez zmian w gruczole piersiowym, a grupę II – badaną – stanowiło 25 kobiet ze zmianami włóknisto-torbielowatymi gruczołów piersiowych. Regularne cykle miesiączkowe w grupie I występowały u 70% pacjentek, natomiast w grupie II u 56%. Kobiety z grupy II skarżyły się na ciągłe lub okresowe bóle gruczołów piersiowych, a u 7 z nich występował mlekotok. Pacjentki były zatrudnione w zakładach odzieżowych w systemie pracy akordowej. Przed leczeniem wszystkie kobiety z grupy II miały wykonywane rutynowe badanie mammograficzne, które wykazało obecność torbieli włóknistych u 20%, torbielowatych u 56% i włóknisto-torbielowatych u 24%.

Punkcja cienkoigłowa nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego była wykonywana pod nadzorem ultrasonografu, a uzyskany płyn poddano badaniu cytologicznemu.

Po opróżnieniu torbieli z płynu bez wykłucia igły punkcyjnej metotreksat firmy Lachema był podawany miejscowo do torbieli, aminoglutetymid w dawce 250 mg/dobę firmy Polfa przez 3 mies., bromokryptyna firmy Adamed w dawce 2,5 mg/dobę metodą ciągłą przez 6 mies. z okresowymi wstawkami w II fazie cyklu miesiączkowego przez 6 mies.

Dawki metotreksatu były dobrane indywidualnie dla każdej kobiety w zależności od średnicy torbieli. W przypadku torbieli o średnicy 0,5–1,0 cm chore otrzymywały metotreksat w pojedynczej dawce 25 mg do światła torbieli. Przy średnicy torbieli 2,0–3,0 cm podawano metotreksat w pojedynczej dawce 50 mg. Najwyższą dawkę metotreksatu otrzymywały chore z torbielą o średnicy >3 cm. W tych przypadkach metotreksat był podawany przeważnie 2 razy w dawce 50 mg w odstępie tygodniowym.

Badanie ultradźwiękowe wykonywano aparatem Simens Adar o głowicy 7,0 mHz.

Do badań biochemicznych pobierano krew z żyły odłokciowej w godzinach rannych. Wykonywano następujące badania biochemiczne z zakresu morfologii krwi, stosując metody wg Hitachy: określano liczbę krwinek białych (WBC), czerwonych (RBC) i płytek (PLT), próby czynności wątroby i nerek przed leczeniem metotreksatem oraz po 10, 30 i 90 dniach leczenia. W 18.–20. dniu cyklu płciowego wykonywano badania hormonalne metodami immunoenzymatycznymi ELISA, zestawami firmy IBL, oznaczając stężenia gonadotropin, estrogenów, progesteronu, prolaktyny podstawowej i po teście z metoklopramidem. Badania biochemiczne z surowicy wykonywano przed podaniem metotreksatu oraz po 10, 30 i 90 dniach badania.

Kontrolne badania kliniczne i ultrasonograficzne przeprowadzano po 10 i 30 dniach w czasie leczenia oraz po roku i 2 latach od zakończenia leczenia metotreksatem.

Analizę statystyczną wyników badań przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego, Statistica PL, wersja 5, firmy StatSoft (USA), stosując testy t-Studenta i test mediany. Za znamienność statystyczną przyjęto wartości przy $p<0,05$.

Wszystkie kobiety z grupy II były poinformowane o mechanizmie działania metotreksatu i możliwych objawach niepożądanych związanych z jego stosowaniem. Na przeprowadzenie badania otrzymano świadomą zgodę kobiet oraz Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie nr BN-001/71/2000.

Wyniki

Wyniki badań przedstawiono w tab. 1.–4. W tab. 1. zestawiono liczbę badanych kobiet, typy torbieli i ich wielkość, dawki stosowanego metotreksatu oraz efekty terapeutyczne, z których wynika, że dobór dawek metotreksatu, aminoglutetymidu i bromokryptyny wywarł korzystny wpływ na przebieg całkowitego wyleczenia.

Tabela 1. Typy i wielkość torbieli, dawki metotreksatu, efekty leczenia
Table 1. *Types and size of cysts, doses of methotrexate, effects of treatment*

Liczba pacjentek	Typ torbieli	Wymiary torbieli [cm]	Dawka metotreksatu [mg]	Liczba dawek	Efekty leczenia [%]
5 (20%)	włóknisty	0–1	25	1	100
14 (56%)	torbielowaty	2–3	50	1	100
6 (24%)	włóknisto-torbielowaty	4–6	50–100	1–2	100

Tabela 2. Wybrane parametry morfologii krwi i prób czynnościowych u kobiet leczonych metotreksatem
Table 2. *Selected parameters of blood and functional probes in women treated with methotrexate*

Badany parametr	Badania biochemiczne w okresie leczenia						
	przed leczeniem	po 10 dniach	p	po 30 dniach	p	po 90 dniach	p
krwinki białe [$\times 10^9$/l]	6,96±1,705	5,74±1,6	NS	6,94±1,3	NS	6,85±1,4	NS
krwinki czerwone [$\times 10^{12}$/l]	4,08±0,42	4,02±0,96	NS	4,06±0,4	NS	4,34±0,9	NS
Hb [g/dl]	13,1±1,20	12,9±1,64	NS	13,2±1,1	NS	13,21±1,7	NS
płytki krwi [$\times 10^9$/l]	299,93±93,31	275,87±64,32	NS	285,9±88,4	NS	295,7±91,1	NS
mocznik [mg/dl]	13,81±7,6	15,71±7,8	NS	24,72±8,1	NS	13,91±6,1	NS
kreatynina [mg/dl]	0,85±1,6	0,97±2,0	NS	0,86±1,3	NS	0,91±2,2	NS
bilirubina [mg/l]	0,48±0,21	0,47±0,33	NS	0,99±0,3	NS	0,51±2,2	NS
ASL [j.m./l]	20,05±10,64	22,15±12,39	NS	21,3±1,6	NS	22,15±2,7	NS
ALT [j.m./l]	25,41±17,26	28,00±15,22	NS	28,1±1,7	NS	28,4±1,7	NS

Tabela 3. Stężenia gonadotropin, estrogenów, progesteronu, prolaktyny i kortyzolu w surowicy kobiet ze zmianami włóknisto-torbielowatymi
Table 3. *Serum concentrations of gonadotrophins, oestrogens, progesterone, prolactin and cortisol in women with fibrocystic changes of the breast*

Grupa	n	FSH [j.m./l]	LH [j.m./l]	E_1 [pg/ml]	E_2 [pg/ml]	P [ng/ml]	PRL [ng/ml]	PRL/MCP [ng/ml]	Kortyzol [nmol/dl]
I	20	6,1±1,3	5,2±2,1	75,3±11,1	111,3±22,3	5,3±1,4	12,7±9,7	110±17,5	145,1
II	25	5,1±1,4	3,9±2,1	105,7±21,1*	135±35,1**	2,6±1,7***	21,3±8,2**	273±9,1***	151,1

*Znamienność statystyczna: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001*

Tabela 4. Stężenia gonadotropin, estrogenów, progesteronu, prolaktyny i kortyzolu w surowicy kobiet ze zmianami włóknisto-torbielowatymi po 90 dniach leczenia
Table 4. *Serum concentrations of gonadotrophins, oestrogens, progesterone, prolactin and cortisol in women with fibrocystic changes of the breast after 90 days of treatment*

Grupa	n	FSH [j.m./l]	LH [j.m./l]	E_1 [pg/ml]	E_2 [pg/ml]	P [ng/ml]	PRL [ng/ml]	PRL/MCP [ng/ml]	Kortyzol [nmol/dl]
I	20	5,4±2,3	6,2±1,9	80,4±11,3	125,1±27	5,9±1,4	18,1±2,9	115±21,4	131,7±12,1
II	25	7,1±2,2	4,9±2,3	72±21,1	130±25*	3,8±1,3*	19,7±9,1	155,2±30,7**	151,1

*Znamienność statystyczna: * p<0,05, ** p<0,01*

Z tab. 2. wynika, że stosowanie metotreksatu w odstępach 7-dniowych w dawce jednorazowej 50 mg/dobę nie zaburza czynności szpiku kostnego, wątroby i nerek. Kontrolne pomiary markerów czynności wątroby i nerek nie wykazywały znamiennych różnic w porównaniu z wartościami wyjściowymi, co może przemawiać za tym, że metotreksat stosowany miejscowo do światła opróżnionych torbieli stwarza optymalne stężenie w ognisku schorzenia.

W tab. 3. zestawiono wartości stężeń gonadotropin, estrogenów, prolaktyny i kortyzolu w surowicy u kobiet przed leczeniem. Wynika z niej, że w porównaniu z grupą kontrolną stężenia estronu ($p<0,05$), estradiolu ($p<0,01$), prolaktyny podstawowej ($p<0,01$) i po teście z metoklopramidem ($p<0,001$) były znamiennie większe, natomiast stężenie progesteronu ($p<0,001$) było znamiennie mniejsze. Stężenia gonadotropin i kortyzolu nie wykazywały różnic.

W tab. 4. przedstawiono stężenia gonadotropin, estrogenów, prolaktyny i kortyzolu w surowicy u kobiet po 90 dniach leczenia skojarzonego. Wynika z niej, że w porównaniu z grupą kontrolną tylko stężenie prolaktyny po teście z metoklopramidem ($p<0,01$) było znamiennie większe. Pozostałe stężenia kształtowały się na poziomie grupy kontrolnej.

Badania kontrolne ultrasonograficzne gruczołów piersiowych przeprowadzane co 12 mies. przez 2 lata nie wykazywały nawrotu torbieli w miejscach, gdzie był stosowany metotreksat.

Omówienie wyników

W diagnostyce rozwoju zmian włóknisto-torbielowatych gruczołów piersiowych nadal stosuje się wielokrotne badania kliniczne, ultrasonograficzne, mammograficzne i cytologiczne materiału punkcyjnego. W 1945 r. wysunięto hipotezę, że przyczyn rozwoju łagodnych i złośliwych schorzeń gruczołów piersiowych należy szukać w obszarze zaburzeń w metabolizmie monoamin, hormonów płciowych i czynników wzrostowych, które wyprzedzają od 3 do 5 lat rozwój zmian organicznych w gruczole piersiowym.

Hiperestrogenizm endogenny o charakterze względnym występował u 18 (72%) kobiet z torbielami nawrotowymi i zawsze korespondował z hiperprolaktynemią [15]. Hiperestrogenizm u kobiet z torbielami nawrotowymi wiąże się ze zwiększeniem w surowicy stężenia serotoniny, która pobudza do wydzielania prolaktyny i obniżenia stężenia dopaminy [14].

Zastosowanie w obecnych badaniach skojarzonego leczenia farmakologicznego w zaburzeniach stężeń hormonów płciowych i monoamin może być postępowaniem z wyboru w profilaktyce zmian włóknisto-torbielowatych gruczołów piersiowych, ponieważ prowadzi do normalizacji stężeń estrogenów i prolaktyny oraz cofania się zmian dysplastycznych.

Stosowanie metotreksatu w iniekcjach do jam nawrotowych torbieli w czasie wykonywania cienkoigłowych punkcji diagnostycznych pozwala nie tylko na uzyskanie lepszego efektu terapeutycznego i kosmetycznego, ale również na zmniejszenie leczniczej dawki metotreksatu w porównaniu z leczeniem doustnym i dożylnym oraz ograniczenie działań ubocznych.

Zastosowanie metotreksatu w leczeniu nawrotowych torbieli gruczołów piersiowych jest związane z jego właściwościami farmakologicznymi, dzięki którym nie tylko hamuje biosyntezę DNA i RNA, ale również pośredniczy w kaskadzie apoptozy komórkowej [16]. Metotreksat wykazuje także skuteczne działanie immunosupresyjne w wielu stanach zapalnych [17], które mają charakter przewlekły w zmianach włóknisto-torbielowatych gruczołów piersiowych [18].

Jedyne niebezpieczeństwo miejscowego stosowania metotreksatu w torbielach gruczołu piersiowego wiąże się z możliwością podania tego cytostatyku do światła naczynia, co może wywołać powstanie miejscowo krwiaka i ograniczonej martwicy tkankowej, która następnie ulega resorpcji i bliznowaceniu. Zastosowanie punkcji cienkoigłowej pod kontrolą ultrasonografu minimalizuje możliwość wystąpienia tego powikłania.

Wnioski

1. Miejscowe zastosowanie metotreksatu do światła nawrotowych opróżnionych torbieli gruczołu piersiowego może być metodą z wyboru w leczeniu zachowawczym tego schorzenia.
2. Pojedyncza dawka metotreksatu 50 mg/dobę zastosowana raz w tygodniu miejscowo do światła torbieli gruczołu piersiowego nie wywołuje zdarzeń niepożądanych.
3. Zastosowanie metotreksatu w leczeniu skojarzonym hiperprolaktynemii i hiperestrogenizmu w terapii nawrotowych torbieli gruczołu piersiowego wpływa korzystnie na efekty terapeutyczne.

Autor składa podziękowanie Komitetowi Badań Naukowych za finansowanie badań, grant nr PO5E 092.

Piśmiennictwo

1. Florica JV. Fibrocystic changes. Obstet Gynecol Clin North Am 1994; 21: 445-52.
2. Chanda R, Ganguly AK. Diaminooxidase /DAO/ activity and tissue histamine content of human skin, breast and rectal carcinoma. Cancer Lett 1987; 34: 207-12.
3. Clarke CL, Sutherland RL. Progestin regulation of cellular proliferation. Endocrine Reviews 1990; 11: 266-75.
4. Haars S, Van Noord PA, Van Gils CA. Heritable aspects of dysplastic breast glandular tissue. Cancer Rep Treat 2004; 87: 149-56.
5. Milewicz A. Mastopatia fibroso-cystica, biochemiczna ocena płynu torbieli, stężenie potasu i poziomy hormonów tarczycy, jako możliwe kryteria prognostyczne. Endokrynol Pol (supl.) 1995; 46: 23-6.
6. Beccati D, Grilli N, Schincugtia P. Apocrine cells in breast cyst fluid and their relationship to cyst type; a morphometric study. Eur J Cancer Oncol 1988; 24: 597-602.
7. Dogliotti L, Orlandi F, Caraci P. Biochemistry of breast cyst fluid. An approach communication in the terminal duct lobular units. Ann NY Acad Sci 1990; 586: 17-28.
8. Haagensen DE.Is cystic disease related to breast cancer? Ann J Surg Pathol 1991; 687-94.
9. Euriori CL, Novelli JE, Cremona MC. Biochemical study of cyst fluid in human breast cystic disease a review. Breast Cancer Res Treat 1992; 24: 1-9.
10. Mazoujian G, Haagensen DE Jr. The immunopathology of gross cystic disease fluid proteins. Ann NY Acad Sci 1990; 586: 188-97.
11. Sieja K, Stanosz S. Biogenic monoamines in women with benign breast disease. Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: 982-5.
12. Sieja K, Stanosz S, Głowińska. Histamine and epidermal growth factor in women with fibrocystic changes of the breast. Breast 2003; 12: 99-183.

13. Sieja K, Stanosz S. The role of serotonine in the development of fibro-cystic changes of the breast. Practising Gynecology 2003; 11: 11-7.
14. Sieja K. Neurohormonal aspects in the development of fibro-cystic changes of the breast gland. Soc Scient Stetin Szczecin 2006; 1: 1-115.
15. Sieja K, Stanosz S. The concentration of estrogens and prolactin in women with fibro-cystic changes of the breast gland. Polish Gynecology 2002; 73: 594-9.
16. Wang A, Li CJ, Reddy PV, Pardee AB. Cancer chemotherapy by deoxynucleotide depletion and E2F – 1 elevation. Cancer Res 2005; 65: 7809-14.
17. Herrilinger KR, Cummings JR, Barnardo MC, Schleb M, Ahmad T, Jewll DP. The pharmacogenetics of methotrexate in inflammatory bowel disease. Pharmacogenet Genomics 2005; 15: 705-11.
18. Venarucci V, Vallese A, Catalini P. Evaluation of chemical parameters in breast cyst. Panminerva Med 1993; 35: 108-12.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Stanisław Stanosz**
ul. Unii Lubelskiej 1
71-256 Szczecin
tel. +48 91 486 13 20
e-mail: magnum@med.pam.szczecin.pl