

УДК 618.19-006.55-07-08



В. Г. Дубініна¹, С. Г. Четверіков¹, О. В. Заволока²,
О. В. Лук'янчук², О. М. Морозюк²

¹ Одеський національний медичний університет

² Центр реконструктивної та відновної медицини, Одеса

ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета роботи — оптимізувати алгоритм діагностики доброякісних новоутворень молочної залози.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету протягом 2010—2012 рр. Обстежено 143 жінки: 37 — з морфологічно підтвердженим раком молочної залози (1-ша група), 56 — з доброякісними новоутвореннями молочної залози (2-га група) та 50 здорових жінок (контрольна група). Середній вік жінок — $(38,4 \pm 1,2)$ року. Статистично значущої різниці між клінічними групами за віком та анамнестичними показниками (професія, місце проживання) не виявлено.

Результати та обговорення. Наявність делеційного алеля CG поліморфізму C634G гена VEGF збільшує ймовірність виникнення раку молочної залози в 9,3 разу (відношення шансів — 9,26; 95 % довірчий інтервал — 3,78—22,67). За наявності гомозиготного стану GG поліморфізму C634G зазначеного гена ризик виникнення раку молочної залози збільшується у 38,6 разу (відношення шансів — 38,56; 95 % довірчий інтервал — 0,69—2615,11).

Висновки. Алгоритм комплексної діагностики доброякісних новоутворень молочної залози має передбачати оцінку поліморфізму гена VEGF. Наявність делеційного алеля CG і гомозиготного стану GG поліморфізму C634G гена VEGF підвищує ризик виникнення раку молочної залози та є додатковим критерієм необхідності проведення оперативного лікування хворих.

Ключові слова: пухлини молочної залози, діагностика, генетична медицина.

Проблема діагностики доброякісних новоутворень молочної залози (ДНМЗ) зберігає актуальність у зв'язку зі значною поширеністю цієї патології у популяції та сталою тенденцією до зростання частоти виникнення у жінок фертильного віку. Досі номенклатура і термінологія цих захворювань залишаються недостатньо опрацьованими, що зумовлює невизначеність діагностичного комплексу [6, 7]. Проблема вдосконалення діагностики та вибору оптимальної тактики лікування ДНМЗ залишається однією з найактуальніших для сучасної хірургічної практики [5, 11]. З огляду на тісний кореляційний зв'язок між загальною поширеністю ДНМЗ та смертністю від раку молочної залози (РМЗ) ця проблема має велике медико-соціальне та економічне значення [18].

Ризик розвитку РМЗ на тлі доброякісних захворювань збільшується в 4—37 разів, причому частота злоякісних новоутворень зростає при кістозних

змінах, кальцифікації, а також при проліферативних процесах в епітелії, що вистилає протоки та стінки кіст. Ризик малігнізації при непроліферативній формі мастопатії становить 0,86 %, при помірній проліферації — 2,34 %, при різко вираженій проліферації — 31,4 % [3]. РМЗ трапляється в 3—5 разів частіше на тлі дифузних доброякісних захворювань молочних залоз та у 30—40 разів частіше при вузлових формах мастопатії з явищами проліферації епітелію молочних залоз [10].

Скринінг залишається однією з важливих стратегій раннього виявлення захворювань, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де захворювання виявляють на пізніх стадіях, а ресурси для забезпечення лікування обмежені. Скринінг сприятиме виявленню ДНМЗ та РМЗ на стадіях, коли лікування ефективніше [9].

На етапі первинного контакту хворих із закладами охорони здоров'я або навіть на етапі надання

Дубініна Владлена Геннадіївна, д. мед. н., проф., проректор з лікувальної роботи та післядипломної освіти Одеського національного медичного університету, зав. кафедри 65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2

© В. Г. Дубініна, С. Г. Четверіков, О. В. Заволока, О. В. Лук'янчук, О. М. Морозюк, 2013

кваліфікованої та спеціалізованої медичної допомоги фахівці часто стикаються з суттєвими труднощами диференційної діагностики вузлових новоутворень молочної залози. Найчастіше при встановленні діагнозу ДНМЗ виникають труднощі з такими нозологічними формами, як хвороба Мінца, склерозувальний аденоз та локальний фіброаденоматоз [1, 2].

Мета роботи — оптимізувати алгоритм діагностики доброякісних новоутворень молочної залози.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконано на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету протягом 2010—2012 рр. Обстежено 143 жінки: 37 — з морфологічно підтвердженим РМЗ (1-ша група), 56 — з ДНМЗ (2-га група) та 50 здорових жінок (контрольна група). Середній вік жінок — $(38,4 \pm 1,2)$ року. Статистично значущої різниці між клінічними групами за віком та анамнестичними показниками (професія, місце проживання) не виявлено.

Обстеження жінок, які взяли участь у дослідженні, проводили згідно з наказами МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. та № 645 від 30.07.2010 р. [4]. Хворим з ДНМЗ за показаннями проводили трепанбіопсію пухлини. Додатково визначали поліморфізм С634G гена VEGF та G308A гена ФНП- α у жінок. Оцінювали кореляцію наявності мутацій із захворюваннями молочної залози.

Пацієнткам з ДНМЗ проводили оперативне втручання в обсязі секторальної резекції молочної залози з інтраопераційним гістологічним дослідженням видаленого препарату, хворим на РМЗ — радикальне оперативне втручання згідно із затвердженими МОЗ України стандартами лікування онкологічних хворих.

Матеріалом обстеження у жінок з вузловими захворюваннями молочних залоз були венозна кров і тканина пухлини молочної залози, у здорових жінок — венозна кров.

Визначення відповідності розподілу Харді—Вайнберга частот генотипів у популяції проводили шляхом розрахунку критерію χ^2 . Для формування таблиць спряженості використовували програмне забезпечення MS Excel 2010, для основних розрахунків — програму Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У жінок з ДНМЗ найчастіше встановлювали діагноз «локальний фіброаденоматоз» (23 випадки, або 41,1%) та «полікістоз молочної залози» (17 (30,4%)). Досить часто виявляли хворобу Мінца (13 (23,2%)). Зареєстровано поодинокі випадки гамартоми, гігантської листоподібної фіброаденоми, кісти молочної залози.

Характерною клініко-рентгенологічною ознакою локального фіброаденоматозу була наявність

ділянки ущільненої структури середньої інтенсивності різної форми з нечіткими, іноді — поліциклічними контурами. На УЗД посилення судинного рисунка не спостерігали. Незважаючи на високу щільність утворення, при застосуванні технології медичної візуалізації пальпаторно вузол мав м'яку консистенцію. Він також сприймався як м'який під час проходження голки для трепанбіопсії.

У групі жінок з РМЗ поширення гомозиготних і гетерозиготних генотипів не відповідало рівнянню Харді—Вайнберга ($\chi^2 = 26,89$; $p < 0,001$) на відміну від групи жінок з ДНМЗ і контрольної групи ($\chi^2 = 0,08$ і $\chi^2 = 0,05$ відповідно).

Серед жінок з морфологічно підтвердженими ДНМЗ частота мутантного гомозиготного варіанта AA гена ФНП- α становила 1,8%. Випадків виявлення мутантного гомозиготного варіанта GG гена VEGF не було. Серед жінок, прооперованих з приводу РМЗ, частота гомозиготного варіанта AA гена ФНП- α становила 2,7%, мутантного гомозиготного варіанта GG гена VEGF — 27,0%, серед здорових жінок — відповідно 2,0 та 0% ($p > 0,05$). В усіх клінічних групах переважали нормальні (wild) алелі (рис. 1).

Згідно з результатами наших досліджень наявність делеційного алеля CG поліморфізму С634G гена VEGF збільшує ймовірність виникнення РМЗ у 9,3 разу (відношення шансів (ВШ) — 9,26; 95% довірчий інтервал (ДІ) — 3,78—22,67). За наявності гомозиготного алеля GG поліморфізму С634G зазначеного гена ризик виникнення РМЗ збільшується майже в 38,6 разу (ВШ — 38,56; 95% ДІ — 0,69—2615,11).

Таким чином, залежно від результатів на тому чи тому етапі дослідження найінформативніший підхід до діагностики захворювань молочних залоз у жінок — це скринінг. Усім дорослим жінкам, крім анкетування та визначення спадкової схильності до РМЗ, проводять клінічне обстеження

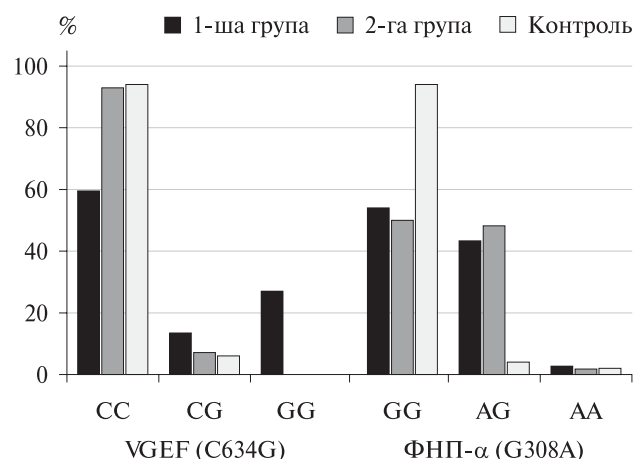


Рис. 1. Частота функціональних поліморфізмів генів VEGF та ФНП- α в обстежених жінках

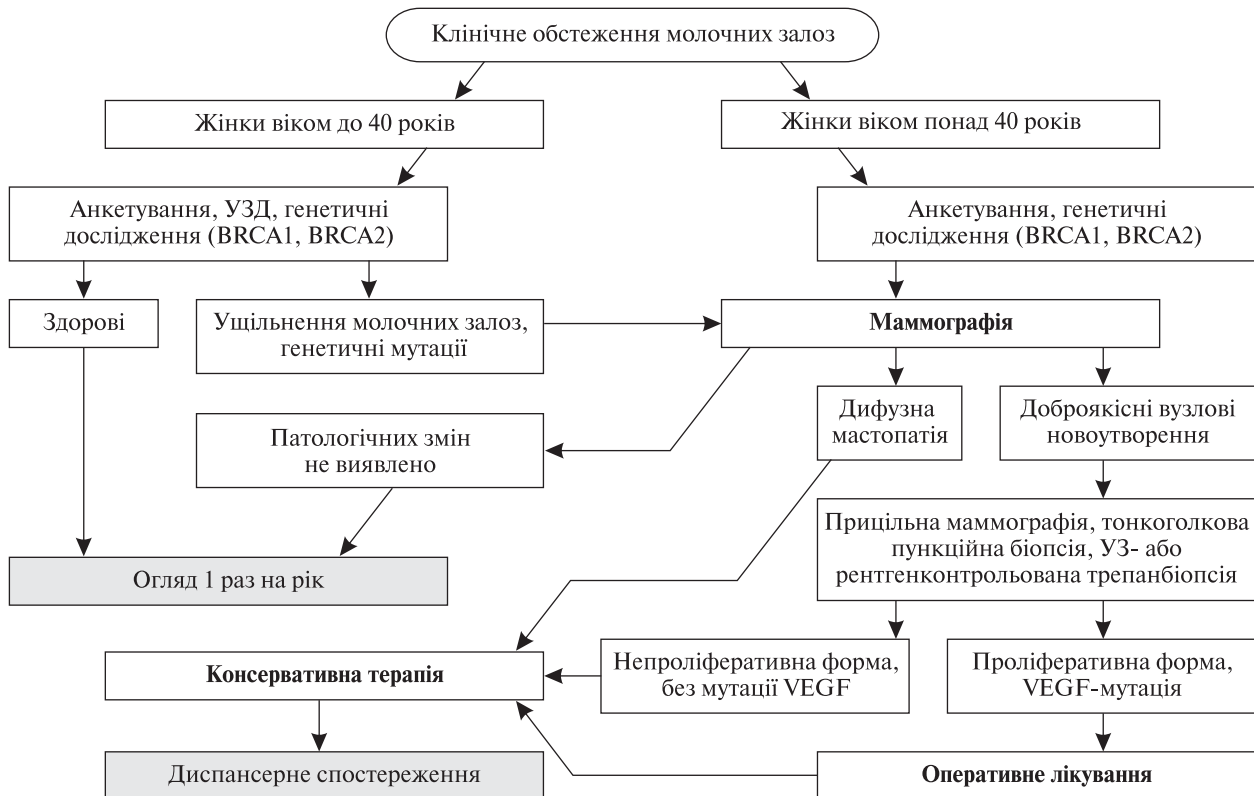


Рис. 2. Алгоритм діагностики доброякісних новоутворень молочної залози

(збір анамнезу, огляд, пальпація), додатково — ультразвукографічне дослідження у жінок віком до 40 років та оглядову маммографію у прямій та косій проекції жінкам віком понад 40 років. При виявленні патологічних змін у молочній залозі подальша тактика залежить від форми захворювання.

При кістозній формі мастопатії та солітарних кістах доцільно проводити аспірацію вмісту кіст під ультразвуковим контролем з цитологічним дослідженням аспірату. За наявності ознак проліферації та клітинної атипії, а також у разі пристінкової локалізації кістозних утворень проводять хірургічне втручання в обсязі секторальної резекції молочної залози.

За наявності солідних вузлових новоутворень та мікрокальцинатів виконують трепанбіопсію тканини молочної залози під ультразвуковим чи рентгенологічним контролем з гістологічним та

генетичним дослідженням отриманого матеріалу. Наявність делеційного алеля CG і гомозиготного варіанта GG поліморфізму C634G гена VEGF підвищує ризик виникнення РМЗ та є додатковим критерієм необхідності проведення оперативного лікування хворим з ДНМЗ (рис. 2).

ВИСНОВКИ

Алгоритм комплексної діагностики доброякісних новоутворень молочної залози має передбачати оцінку поліморфізму гена VEGF.

Наявність делеційного алеля CG і гомозиготного варіанта GG поліморфізму C634G гена VEGF підвищує ризик виникнення раку молочної залози та є додатковим критерієм необхідності проведення оперативного лікування хворих з доброякісними новоутвореннями молочної залози.

Література

1. Дубініна В. Г. та ін. Біомаркери проліферації при доброякісних пухлинах молочної залози // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. — С. 106—108.
2. Дубініна В. Г., Заволока О. В., Шпак І. В. Досвід удосконалення роботи щодо профілактики та раннього виявлення захворювань

молочної залози серед жіночого населення Одеси // Одес. мед. журн. — Одеса: ОМУ, 2013. — № 2. — С. 72—76.

3. Кучкина Л. П. Клинико-эпидемиологические аспекты и метаболические особенности у больных раком молочной железы и узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии: Дис. ...канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2008. — 145 с.
4. Накази МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. та № 645 від 30.07.2010 р. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.

5. Попова Т. Н., Артеменко Л. И. Результаты хирургического лечения больных с непальпируемыми доброкачественными опухолями молочных желез // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. — 2007. — № 4. — С. 18—21.
6. Радзинский В. Е., Хасханова Л. Х., Ордянец И. М. Частота и структура доброкачественных заболеваний молочных желез после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Фарматека. — 2010. — № 1. — С. 58—61.
7. Duffy S. W., Parmar D. Overdiagnosis in breast cancer screening: the importance of length of observation period and lead time // Breast Cancer Res. — 2013. — Vol. 15 (3) — R41.
8. Gelao L., Criscitiello C., Fumagalli L. et al. Tumour dormancy and clinical implications in breast cancer // Cancer Med. Sci. — 2013. — Vol. 7. — P. 320.
9. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation // Cancer. — 2008. — Vol. 113. — P. 2244—2256.
10. Rahman M. Z., Sikder A. M., Nabi S. R. Diagnosis of breast lump by fine needle aspiration cytology and mammography // Mymensingh Med. J. — 2011. — Vol. 20 (4). — P. 658—664.
11. Sangma M. B., Panda K., Dasiah S. A clinico-pathological study on benign breast diseases // J. Clin. Diagn. Res. — 2013. — Vol. 7 (3). — P. 503—506.

В. Г. Дубініна¹, С. Г. Четвериков¹, А. В. Заволока², О. В. Лукьянчук², О. Н. Морозюк²

¹ Одесский национальный медицинский университет

² Центр реконструктивной и восстановительной медицины, Одесса

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Цель работы — оптимизировать алгоритм диагностики доброкачественных новообразований молочной железы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Центра реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) Одесского национального медицинского университета в течение 2010—2012 гг. Обследованы 143 женщины: 37 — с морфологически подтвержденным раком молочной железы (1-я группа), 56 — с доброкачественными новообразованиями молочной железы (2-я группа) и 50 здоровых женщин (контрольная группа). Средний возраст женщин — (38,4 ± 1,2) года. Статистически значимых различий между клиническими группами по возрасту и анамнестическим показателям (профессия, место жительства) не выявлено.

Результаты и обсуждение. Наличие делеционного аллеля CG полиморфизма C634G гена VEGF повышает вероятность возникновения рака молочной железы в 9,3 раза (отношение шансов — 9,26; 95 % доверительный интервал — 3,78—22,67). При наличии гомозиготного состояния GG полиморфизма C634G упомянутого гена риск возникновения рака молочной железы увеличивается в 38,6 раза (отношение шансов — 38,56; 95 % доверительный интервал — 0,69—2615,11).

Выводы. Алгоритм комплексной диагностики доброкачественных новообразований молочной железы должен включать оценку полиморфизма гена VEGF. Наличие делеционного аллеля CG и гомозиготного состояния GG полиморфизма C634G гена VEGF повышает риск возникновения рака молочной железы и является дополнительным критерием необходимости проведения оперативного лечения больных.

Ключевые слова: опухоли молочной железы, диагностика, генетическая медицина.

V. G. Dubinina¹, S. G. Chetverikov¹, A. V. Zavaloka², O. V. Lukyanchuk², O. N. Morozyuk²

¹ Odesa National Medical University

² Center of Reconstructive and Restorative Medicine, Odesa

BENIGN BREST TUMORS DIAGNOSTIC ALGORITHM OPTIMIZATION

The aim — to optimize the benign breast tumors diagnostic algorithm.

Materials and methods. The study was conducted in 2010—2012. The study included 143 women: 37 — with morphologically verified breast cancer (1st group), 56 — with benign breast tumors of the (2nd group) and 50 healthy women (control group). The average age of women was (38.4 ± 1.2) years. Statistically significant differences between clinical groups by age and anamnestic indicators (occupation, place of residence) have not been identified.

Results and discussion. The presence of the deletion allele CG C634G polymorphism of the VEGF gene increases the breast cancer risk in 9.3 times (odds ratio — 9.26; 95 % CI — 3.78—22.67). In the presence of GG gene polymorphism C634G homozygous state of this gene the breast cancer risk increases in 38.6 times (odds ratio — 38.56; 95 % CI — 0.69—2615.11).

Conclusions. Benign breast tumors comprehensive diagnostic algorithm should include gene polymorphisms VEGF assessment. The presence of the CG deletion allele and GG homozygous state C634G polymorphism of the VEGF gene increases the breast cancer risk and is an additional criterion for surgical treatment need.

Key words: breast cancer, diagnosis, genetic medicine.