

©В. Г. Дубініна, С. Г. Четверіков, О. В. Заволока, О. М. Морозюк, В. В. Сажинко,
В. Ю. Вододюк

БИОМАРКЕРИ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

БИОМАРКЕРИ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ Метою дослідження була оцінка поширеності функціональних поліморфізмів генів системи VEGF та TNF β у пацієнток із доброякісними пухлинами молочної залози. Показано, що відокремлене використання у якості біомаркерів схильності до доброякісних пухлин молочної залози функціональних поліморфізмів rs1800629 й rs1570360 є недоцільним. Обговорюється доцільність подальшого пошуку біомаркерів схильності й прогнозу перебігу доброякісних пухлин молочної залози.

БИОМАРКЕРЫ ПРОЛИФИРАЦИИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Целью исследования была оценка распространенности функциональных полиморфизмов генов системы VEGF и TNF β у пациенток с доброкачественными опухолями молочной железы. Показано, что изолированное использование в качестве биомаркеров склонности к доброкачественным опухолям молочной железы функциональных полиморфизмов rs1800629 и rs1570360 является нецелесообразным. Обсуждается целесообразность дальнейшего поиска биомаркеров склонности и прогноза течения доброкачественных опухолей молочной железы.

BIOMARKERS OF PROLIFERATION IN BENIGNANT BREAST TUMOURS The study was aimed to assess the prevalence of functional polymorphisms of VEGF and TNF β as well of the patients with benignant breast tumours. There was separate demonstrated that the use of functional polymorphisms rs1800629 and rs1570360 as the susceptibility. There was discussed the expedience of biomarkers of susceptibility and prognosis for benignant breast tumours.

Ключові слова: біомаркери, функціональні поліморфізми, доброякісні пухлини, молочно залоза.

Ключевые слова: биомаркеры, функциональные полиморфизмы, доброкачественные опухоли, молочная железа.

Key words: biomarkers, functional polymorphisms, benignant tumours, breast.

ВСТУП. В структурі захворювань жіночого населення патологічні процеси в молочних залозах проявляються з досить високою частотою - від 13,5 % до 30 %, причому їх ріст щорічно прогресивно збільшується на 3 % у загальній популяції жінок [1]. За даними деяких авторів преваленс кистозно-залозистої мастопатії в популяції складає 30-70 % [2, 3].

За оцінками різних фахівців ризик розвитку раку молочної залози на тлі доброякісних захворювань збільшується в 4-37 разів [1-3], причому частота злоякісних новоутворень зростає при кистозних змінах, кальцифікації, а також при проліферативних процесах в епітелії, що вистилає протоки й стінки кист. Ризик малігнізації при непроліферативній формі мастопатії становить 0,86 %, при помірній проліферації - 2,34 %, при різко вираженій проліферації - 31,4 % [3]. Рак молочної залози зустрічається в 3-5 разів частіше на тлі доброякісних захворювань молочних залоз та у 30-40 разів частіше при вузлових формах мастопатії з явищами проліферації епітелію молочних залоз [4, 5].

Різноманітні доброякісні новоутворення молочної залози, як правило, не несуть загрози малігнізації [1-3]. Втім досі не існує ефективних алгоритмів прогнозування розвитку РМЗ у жінок з доброякісними новоутвореннями молочної залози. Часто виникають труднощі при верифікації діагнозу таких нозологічних форм, як склерозуючий аденоз, хвороба Мінца, склерозуючі папілярні пухлини [2, 8, 9].

На сьогодні епідеміологія доброякісних захворювань молочної залози вивчена менше, ніж епідеміологія раку молочної залози [10]. Водночас, кількість пацієнток з мастопатією, що потребують динамічного спостереження й лікування, більш ніж в 30 разів перевищує кількість хворих на рак молочної залози і становить значну частину жіночого населення. В більшості випадків патологічні стани молочних залоз корелюють з наявними гінекологічними захворюваннями, що підтверджується клініко-анамнестичними даними.

Проблема вдосконалення діагностики та вибору оптимальної тактики лікування пухлин молочної залози залишається одною з найбільш актуальних для сучасної хірургічної практики. Зважаючи на кореляцію між загальною поширеністю новоутворень молочної залози та смертністю від раку молочної залози, проблема оптимізації діагностичного алгоритму при пухлинах молочної залози набуває значної актуальності. У якості перспективних методів дослідження чутливості та прогнозу використовуються дані інтраскопічних (білатеральна мамографія, ультрасонографія, КТ, МРТ), морфологічних (цитологічне, гістологічне, імуногістохімічне), клініко-біохімічних, протеомічних та молекулярно-генетичних досліджень.

Метою дослідження була оцінка поширеності функціональних поліморфізмів генів системи VEGF та TNF β у пацієнток із доброякісними пухлинами молочної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження виконане на базі хірургічного відділення з інвазивними методами діагностики та лікування Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ протягом 2010 - 2011 років. Обстежено 50 жінок репродуктивного віку з доброякісними пухлинами молочної залози, які склали основну групу відповідно до наказу МОЗ № 676 від 31.12.2004 [11], та 50 жінок, які раніше були прооперовані з приводу РМЗ. У якості контролю обстежено 50 практично здорових жінок. У всіх пацієнток досліджували функціональні поліморфізми генів VEGF (rs15170360) й TNF α (rs1800629) методом ПЛР за допомогою набору реактивів "SNP-ЕКСПРЕС" виробництва НВФ "ЛІТЕХ" (Росія) з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації в агарозному гелі. Для постановки реакції використовували I-Cycler фірми Bio-Rad (США). Аналізу піддавали геномну ДНК людини, виділену з лейкоцитів цільної крові, відібраної натще.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) [12]. Для перевірки взаємозв'язку перемінних по таблицях спряженості використовували χ^2 критерій з корекцією за Йетсом. Для множинних порівнянь використаний непараметричний критерій Данна. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік обстежених склав 28,2 \pm 0,7 років. У 27 (54,0 %) основної групи визначена дифузна кистозна мастопатія, у 14 (28,0 %) – локальний фіброаденоматоз молочної залози, у 9 (18,0 %) – солітарна киста молочної залози.

За клініко-анамнестичними характеристиками групи були порівнюваними. Раннє настання менархе зустрічалось частіше у хворих із ДПМЗ, ніж у здорових жінок (10,0 % проти 2,0 %). Пізнє менархе частіше також зустрічалось у жінок основної групи (8,0 %). У більшості обстежених жінок менструальний цикл стано-

вив 21 - 35 днів. Опсоменорея зустрічалася у жінок з ДПМЗ у 12,0 % випадків, пройоменорея – у 6,0 % випадків. У більшості обстежених жінок (88,0 %) менструальна кровотеча тривала протягом 3 - 7 днів. Таким чином, у хворих із ДПМЗ найчастіше мали місце порушення становлення менструальної функції й опсоменорея.

При вивченні дітородної функції обстежених жінок, було виявлено, що перша вагітність у всіх пацієнток наступала в середньому у віці 21,1 \pm 0,2 року. У двох (4,0 %) хворих на ДПМЗ перша вагітність наступила у віці старше 31 року. Першу вагітність переривали шляхом медичного абортів частіше жінки із ДПМЗ (16 %), тоді як у контрольній групі таких було лише 6,0 %. Кожна третя жінка із всіх обстежених зробила два та більше медичні аборти. Більшість обстежених жінок народила одну дитину (68,0 %), більше двох дітей мали 12,0 % пацієнток.

Супутні гінекологічні захворювання були виявлені у 46,0 % жінок основної групи та у 28,0 % жінок, прооперованих з приводу РМЗ. Найчастіше у пацієнток з ДПМЗ визначалися запальні захворювання геніталій, зовнішній генітальний ендометріоз, аденоміоз та міома. Таким чином, наявність гінекологічної патології обумовлює значну кількість випадків ДПМЗ (ВР=0,85 ДІ 0,56; 1,14), збільшуючи ймовірність розвитку диспластичних процесів у 1,5 рази. Основним механізмом розвитку доброякісних дисплазій тканини молочної залози при цьому, вочевидь, є порушення секреції гормонів й сталі зміни гомеостазу, характерні для хронічної гінекологічної патології.

При дослідженні генотипів у обстежених жінок встановлено відсутність суттєвих відмінностей за частотою функціональних поліморфізмів, що зустрічались (табл. 1). Так, серед жінок з верифікованими ДПМЗ частота мутантного гомозиготного варіанту AA склала за геном VEGF 10,0%, TNF α – 6,0%. Відповідно, серед жінок, які були раніше оперовані з приводу РМЗ, частота гомозигот AA склала для гену VEGF 12,0%, TNF α – 2,0%.

Таблиця 1. Частота функціональних поліморфізмів генів VEGF та TNF α у обстежених жінок

Алелі		Гени					
		Жінки з ДПМЗ (n=50)		Жінки, оперовані з приводу РМЗ (n=50)		Здорові жінки (n=50)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
VEGF	GG	9	18,0	11	22,0	12	24,0
	AG	36	72,0	33	66,0	34	68,0
	AA	5	10,0	6	12,0	4	8,0
TNF α	GG	10	20,0	10	20,0	11	22,0
	AG	37	74,0	39	78,0	37	74,0
	AA	3	6,0	1	2,0	2	4,0

Натомість, серед здорових жінок частота гомозиготного варіанту AA за функціональними поліморфізмами rs1800629 й rs1570360 склала відповідно 4,0% й 8,0% ($p > 0,05$). Таким чином в усіх клінічних групах переважали гетерозиготи, а wild алелі GG зустрічались в 1,5-2 рази частіше ніж мутантні. Тому є доцільним подальший пошук біомаркерів схильності й прогнозу перебігу ДПМЗ, в тому числі маркерів проліферативних процесів (наприклад аналіз експресії фактору росту ендотелію судин у біоптаті тканини

молочної залози, який одержано методом тонкогolkової біопсії).

ВИСНОВКИ: 1. Наявність гінекологічних захворювань та обтяжений гінекологічний анамнез збільшує ризик виникнення ДПМЗ у 1,5 рази. Найчастіше у пацієнток з доброякісними пухлинами молочної залози реєструються запальні захворювання геніталій, ендометріоз та міома матки.

2. Відокремлене використання у якості біомаркерів схильності до ДПМЗ функціональних поліморфізмів

rs1800629 й rs1570360 є недоцільним у зв'язку із відсутністю статистично достовірної різниці із частотою даних поліморфізмів у загальній популяції.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Подальше вивчення проблем епідеміології доброякісних захворювань молочної залози дозволить

більш динамічно спостерігати за цими жінками, та створить умови оптимального вибору тактики лікування. Є доцільним подальший пошук біомаркерів схильності й прогнозу перебігу ДПМЗ, в тому числі маркерів проліферативних процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зотов А.С. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство / А.С. Зотов, Е.О. Белик – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.

2. Молочная железа: рак и предраковые заболевания. / под ред. В.И. Тарутинова. – К., 2006. – 415 с.

3. Кучкина Л.П. Клинико-эпидемиологические аспекты и метаболические особенности у больных раком молочной железы и узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.14 / Кучкина Людмила Петровна; - Ростов-на-Дону, 2008. - 145 с.

4. Самойлов М.В. Иммуногистохимические особенности фиброаденом молочной железы. / М.В. Самойлов, В.С. Бессмертная, И.И. Бабиченко // Архив патологии. - 2007. - Т.69, N 3. - С. 41-43.

5. Rahman MZ Diagnosis of breast lump by fine needle aspiration cytology and mammography. / MZ Rahman, AM Sikder, SR. Nabi // Mymensingh Med J. - 2011 – Vol. 20(4) – P. 658-664

6. Predictive value of BI-RADS classification for breast imaging in women under age 50. / G. Kennedy, M. Markert, J.R. Alexander, E. Avisar // Breast Cancer Res Treat. - 2011 – Vol. 130(3) – P. 819-823

7. Злоякісні новоутворення молочної залози. / у звіті «Рак в Україні, 2009 – 2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. // Бюлетень на-

ціонального канцер-реєстру України. Вид. № 12 К., 2011 Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida9/PDF/55-56-mol.pdf>

8. Giess CS. Distinguishing breast skin lesions from superficial breast parenchymal lesions: diagnostic criteria, imaging characteristics, and pitfalls. / CS Giess, S Raza, RL. Birdwell // Radiographics. - 2011 – Vol. 31(7) – P. 1959-1972.

9. Differential diagnosis between fibroadenoma, giant fibroadenoma and phyllodes tumour: sonographic features and core needle biopsy. / G. Gatta, F. Iaselli, V. Parlato [et al.] // Radiol Med. - 2011 – Vol. 116(6) – P. 905-918

10. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. - 1993. - № 1. - С. 5–12.

11. Наказ МОЗ №624 від 03.11.2008 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”, наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний ресурс. Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20081103_624.html

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета Statistica. / О.Ю. Реброва М., Медиа-Сфера, 2002. - 312 с.

Отримано 16.11.11