

УДК 618.11-006+616-089+618.19-006

Дяків І. Б.

Етіопатогенетичні чинники передракових гінекологічних захворювань у хворих на рак молочної залози

Кафедра онкології

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

irynadjakiv@ukr.net

Резюме. Мета дослідження. Оцінити фактори ризику розвитку передракового гінекологічного захворювання (ПГЗ) у хворих на рак молочної залози (РМЗ), після комплексного та комбінованого лікування.

Матеріали і методи. Проведене дослідження базується на результатах обстеження і лікування 40 хворих на РМЗ, в яких в різні терміни після завершення лікування виникло ПГЗ. У хворих на РМЗ ПГЗ були: передракові захворювання тіла матки у 26 (65,0 %) хворих, яєчників у 9 (22,5 %) та шийки матки у 5 (12,5 %) випадках.

Результати. Найчастіше у хворих на РМЗ після завершення лікування, виникали передракові захворювання тіла матки: атипова гіперплазія ендометрію – у 19 (73,0 %) хворих та проліферуюча вузлувата лейоміома тіла матки у 7 (27,0 %) випадках. До передракових захворювань яєчників, які були виявлені у хворих на РМЗ належать погранична папілярна муцинозна цистаденома яєчників у 6 (66,7 %) хворих та ендометріодна цистаденома у 3 (33,3 %). До передракового захворювання шийки матки, яке було виявлено у хворих на РМЗ належать важка дисплазія шийки матки (CIN III). CIN III встановлено у 5 (12,5 %) випадках.

Висновки. В результаті проведеного аналізу та згідно даних літератури у хворих на РМЗ виникають ПГЗ. Отримані результати свідчать, що у розвитку ПГЗ у хворих на РМЗ мають значення гормональні фактори, обтяжений онкоанамнез, результати імуногістохімічної та молекулярно-генетичної діагностики пухлин молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, передракове захворювання іншої локалізації, спадковість, профілактика.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Рак молочної залози (РМЗ) займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення України та більшості економічно розвинених країн світу. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на РМЗ в Україні у 2013 році становила 72,3 на 100 тис., а смертність – 31,6 на 100 тис. жіночого населення. 37% хворих на РМЗ – особи репродуктивного та працездатного віку [1]. Показник 5-річної виживаності РМЗ в Україні (2013р.) склав 53,8 %, у той час як у країнах Західної Європи – 75-80 %, у США – 85-92% [1, 2].

РМЗ відноситься до гормонозумовлених та гормонозалежних пухлин, так само як і пухлини яєчників та матки. Основним спільним фактором для всіх вищезазначених новоутворень, окрім факторів метаболічної природи, є латентна або явна хронічна гіперестрогенемія [3, 4]. Що вказує на те, що РМЗ – це системне захворювання [5, 6].

За останні десятиліття дедалі частіше виявляють випадки виникнення у хворих на РМЗ передракового гінекологічного захворювання (ПГЗ). Відсутність тенденції до зниження захворюваності у жінок репродуктивної системи обґрунтовує підвищену увагу до цієї проблеми. Для її розв'язання необхідні нові програми, спрямовані на профілактику й ранню діагностику передракових новоутворень, у тому числі тіла матки та яєчника у хворих на РМЗ. Проблема виникнення ПГЗ належать до мало вивчених захворювань, хоча інтерес до них з'явився ще у 70-ті роки минулого століття. Наукові розробки щодо особливостей клінічної картини і перебігу ПГЗ висвітлено в ряді монографій і статей [7, 8].

Результати клінічних досліджень свідчать про підвищену частоту ПГЗ в останні роки, що можна пояснити низькою обставин. Перш за все, це може бути пов'язано з оптимізацією діагностики пухлин шляхом упровадження нових методів обстеження хворих (ендоскопія і ультразвукова діагностика, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія,

імуоферментні, імуноморфологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження операційного матеріалу). Крім того, розвиток у хворих РМЗ ПГЗ можливий після лікування пацієнтів онкологічного профілю, особливо молодого віку, із застосуванням хіміо- та променевої терапії, яким притаманний мутагенний вплив на клітини організму. Шкідливі фактори довкілля, умови праці, імунодефіцит, спосіб життя також є передумовою для розвитку цієї патології [9, 10].

Проте, незважаючи на багаторічні дослідження, досі відсутня їх комплексна клінічна характеристика у зв'язку з різноманітністю гістологічних типів, не розроблено принципів їх профілактики, не визначено тактики моніторингу хворих, не виділено груп ризику щодо розвитку ПГЗ після лікування пацієнтів на РМЗ.

Мета дослідження: Оцінити фактори ризику розвитку ПГЗ у хворих на РМЗ після комплексного та комбінованого лікування.

Матеріал і методи дослідження

Проведене дослідження базується на результатах обстеження і лікування 40 хворих на РМЗ, в яких в різні терміни після завершення лікування виникло ПГЗ. Всі хворі отримували лікування на базі Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру з 1996 року по 2015 роки.

Вік хворих на РМЗ, залучених у дослідження коливався від 31 до 76 років, складаючи у середньому 47,3±1,7 років.

У хворих на РМЗ в яких виникло ПГЗ, II стадія була у 18 (45,0%) хворих та I стадія – в 11 (27,5 %) хворих, а із III стадією – 10 (25,0 %) та в 1 (2,5 %) хворої виявлено IV стадію РМЗ.

За результатами гістологічного дослідження біопсійного та операційного матеріалу верифіковано інфільтруючу карциному молочної залози у 33 (82,5%), внутрішньопротокову неінфільтруючу карциному у 3 (7,5 %) випадках та слизову карциному у 2 (5,0 %) хворих.

У всіх цих хворих на РМЗ виникло ПГЗ: передракові захворювання тіла матки у 26 (65,0 %) хворих, яєчників у 9 (22,5 %) та шийки матки у 5 (12,5 %) випадках.

Варіаційно-статистичний аналіз для оцінки ступеня достовірності результатів за допомогою персонального комп'ютера та прикладних програм Microsoft® Office Excel® 2007 та Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США). Базу даних сформували на базі таблиць Ms Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Найчастіше у хворих на РМЗ, після завершення лікування, виникали передракові захворювання тіла матки (ПЗТМ). ПЗТМ у хворих на РМЗ виявлено у 26 (65,0 %) пацієнтів. У хворих на РМЗ, ПЗТМ були: атипова гіперплазія ендометрію та проліферуюча вузлувата лейоміома тіла матки. Найчастіше серед ПЗТМ виявлено атипову гіперплазію ендометрію – у 19 (73,0%) хворих, а проліферуючу вузлувату лейоміому тіла матки встановлено в 7 (27,0%) випадках.

Вік хворих на момент виникнення ПЗТМ коливався від 38 до 77 років.

Найбільше хворих на ПЗТМ було у віковій групі 50-59 років – 11 (42,3%). У віковій групі 30-39 років - 1 (3,9 %) хвора, 40-49 років – 7 (26,9 %), а у старших вікових групах 60-69 років - 5 (19,2%) хворих та 70-79 років - 2 (7,7%) (рис. 1).

У хворих на ПЗТМ виявлено обтяжений онкоанамнез у 14 (57 %) хворих. У хворих на ПЗТМ 2 вагітності було у 10 (38,5 %) випадках, одна вагітність – у 7 (26,9 %) хворих, 3 і більше вагітностей – у 8 (30,7 %) випадках. З первинним безпліддям була 1 (3,9 %) пацієнтка.

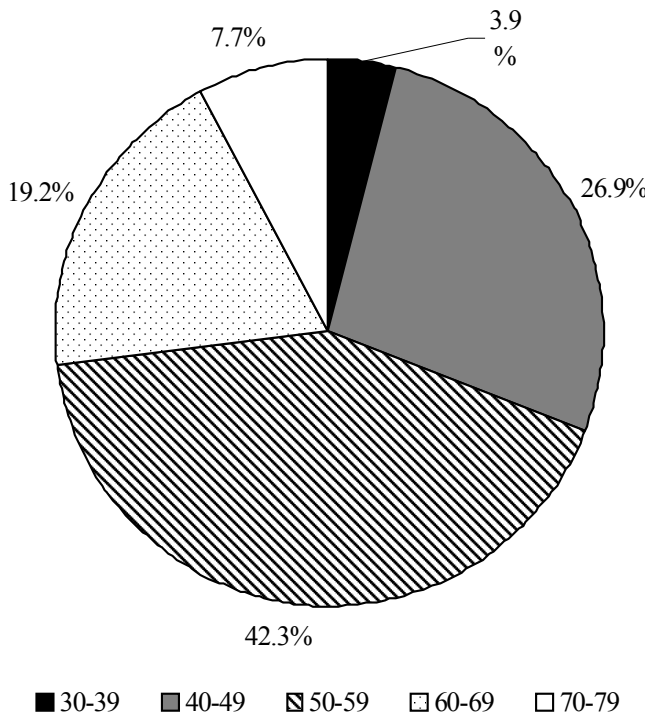


Рис.1. Розподіл хворих у яких виникло ПЗТМ після лікування РМЗ, за віковими групами

При аналізі часу початку менопаузи у хворих на ПЗТМ ранню менопаузу (до 45 років) виявлено у 8 (30,8 %) пацієнток, а пізню (після 55 років) - у 4 (15,4%) хворих. У 14 (53,8%) випадків була природня менопауза.

Також проводили визначення імуногістохімічного статусу пухлини. Люмінальний тип А (ER+ i/або RP+, HER2neu-) визначено у 15 (57,7 %) випадках, люмінальний тип В (ER+ i/або RP+, HER2 neu+) - у 5 (19,2 %) хворих, “тричі негативний” (ER-, RP-, HER2neu-) - у 2 (7,7 %) хворих.

Із супутніх захворювань у хворих на ПЗТМ діагностовано серцево-судинні захворювання у 21 (80,8 %) випадку, ендокринні - у 13 (50,0 %) хворих, а саме цукровий діабет - у 7 (53,8 %) та вузловий зоб - у 6 (46,2 %) хворих. Надмірну масу тіла виявлено у 12 (46,2 %) пацієнтів.

Усім хворим на ПЗТМ проведено хірургічне лікування в об'ємі - пангістеректомія I типу.

Проліферуюча вузлова лейоміома тіла матки була діагностована через 8 місяців після завершення лікування РМЗ, коли відмічався швидкий ріст пухлини тіла матки. Атипова гіперплазія ендометрію виникла через 23 місяці.

Серед гінекологічної патології передракові захворювання яєчників (ПЗЯ) займають друге місце після ПЗТМ. Серед ПЗЯ у хворих на РМЗ було виявлено пограничну папілярну муцинозну цистаденому яєчників та ендометріодну цистаденому. ПЗЯ виявлено у 9 (22,5 %) хворих. Пограничну папілярну муцинозну цистаденому яєчників діагностовано у 6 (66,7 %) хворих, а ендометріодну цистаденому - у 3 (33,3 %).

Вік хворих, в яких виникли ПЗЯ, коливався від 32 до 80 років.

У вікових групах 30-39 та 40-49 років виявлено 3 (33,3%) та 4 (44,5 %) хворих на ПЗЯ відповідно, а у вікових групах 50-59 та 80-89 років – по 1 (11,1%) пацієнтці відповідно (рис. 2).

Обтяжений онкоанамнез був у 7 (77,8 %) хворих на ПЗЯ. Таким чином, обтяжений онкоанамнез є чинником виникнення ПЗЯ у хворих на РМЗ. У хворих на ПЗЯ, найбільше було 3 і більше вагітностей – у 5 (55,6 %) випадків. Первинне безпліддя виявлено у 2 (22,2%).

Залежно від часу настання менопаузи: ранню виявлено

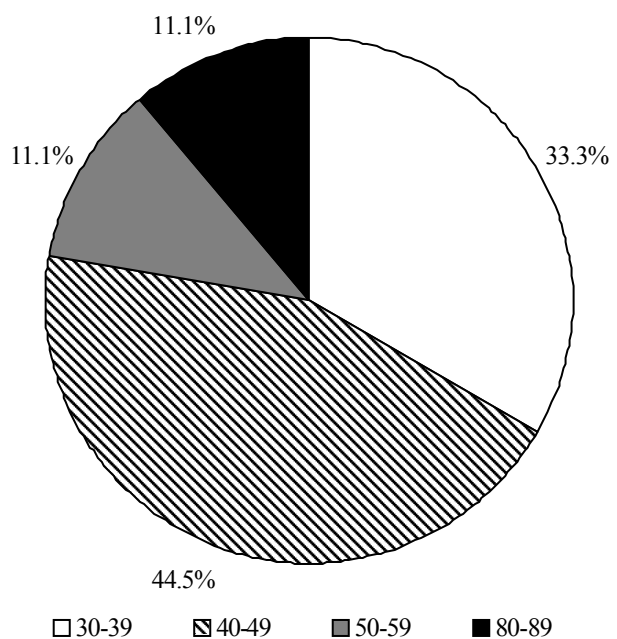


Рис. 2. Розподіл хворих, у яких виникло ПЗЯ після лікування РМЗ, за віковими групами

у 5 (55,6 %) випадках, пізню та природню менопаузи - у 2 (22,2 %) відповідно.

Серед супутніх захворювань найчастіше виявляли серцево-судинну патологію - 8 (88,9 %) хворих, метаболічний синдром - у 6 (66,7 %) пацієнтів та захворювання шлунково-кишкового тракту - у 4 (44,4 %) хворих.

Визначення онкомаркера СА-125 проведено у всіх хворих на ПЗЯ. У 3 (33,3 %) хворих показник СА-125 був вище норми, і середній показник склав 32,55 МО/мл, а максимальне значення – 157,1 МО/мл.

Згідно імуногістохімічної та молекулярно-генетичної класифікації типів пухлини, у 5 (55,6 %) хворих на ПЗЯ виявлено базальний тип та по 1 (11,1%) пацієнтці з люмінальним типом А та “тричі негативним” відповідно.

Усім хворим на ПЗЯ проведено хірургічне лікування: 4 (44,4 %) хворим виконано двохбічну аднексектомію, 5 (55,6%) хворим - пангістеректомію з резекцією сальника.

Після завершення лікування РМЗ, ПЗЯ виникали у всіх хворих приблизно через однаковий час - 68 місяців.

Згідно проведеного аналізу ПЗЯ у хворих на РМЗ виявлено такі чинники: обтяжений онкоанамнез, первинне безпліддя, рання менопауза. У хворих на ПЗЯ при визначенні рецепторного статусу пухлини молочної залози, виявлено базальний тип, прогноз якого щодо лікування є негативним.

Нами проведено аналіз виникнення передракових захворювань шийки матки (ПЗШМ), після завершення лікування РМЗ. Серед ПЗШМ у хворих на РМЗ виявлено важку дисплазію шийки матки (CIN III) у 5 (12,5 %) випадках.

Вік хворих на ПЗШМ коливався від 36 до 48 років. У віковій групі 30-39 років були 2 (40 %) хворих на ПЗШМ, та у віковій групі 40-49 років - 3 (60 %) хворих.

Хворим із CIN III виконано діатермоелектрокоагуляцію шийки матки із наступною криодеструкцією. Після завершення лікування РМЗ, CIN III виникла через 50 міс.

Таким чином, враховуючи частоту виникнення важких дисплазій шийки матки у хворих на РМЗ, показано регулярні цитологічні обстеження шийки матки при диспансеризації хворої з приводу РМЗ.

Висновки

У результаті проведеного аналізу та згідно даних літератури у хворих на РМЗ є високий ризик виникнення ПЗЯ.

Отримані результати свідчать, що у розвитку ПГЗ у хворих на РМЖ мають значення гормональні фактори (первинне безпліддя або 3 і більше вагітностей, порушення терміну початку менопаузи та наявність супутніх ендокринних захворювань), обтяжений онкоанамнез, результати імуногістохімічної та молекулярно-генетичної діагностики пухлин молочної залози (люмінальний тип А, базальний тип). Отже, є потреба більшої деталізації клініко-анамнестичних даних при обстеженні пацієнток із РМЖ і зіставлення клінічних, ендокринологічних, клініко-генеалогічних і патоморфологічних особливостей РМЖ та ПГЗ, що може бути покладено в основу розрахунку ризику розвитку ПГЗ.

Перспективи подальших досліджень

Створення програм факторів ризику, спрямованих на профілактику й ранню діагностику передракових гінекологічних новоутворень у хворих на РМЖ, дозволить попередити виникнення метакронних злоякісних пухлин.

Література

1. Щепотін І.Б., Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / І.Б. Щепотін, З.П. Федоренко // Бюлетень Нац. Канцер-реєстру України. – 2014. - №14. – С.55–56.
2. Смоланка І.І. Сучасний погляд на проблему діагностики і лікування раку молочної залози / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр // Жіночий лікар. – 2008. - №5. - С.8.
3. Білінський Б.Т. Проблеми медикаментозного лікування раку грудної залози / Б.Т. Білінський, Я.В. Шпарик // Посібник для лікарів. – 2001. – С.160.
4. Семиглазов В.Ф. Роль рецепторів к естрогену і прогестерону при назначении гормональной терапии больным раком молочной железы в различных возрастных группах / В.Ф. Семиглазов, В.М. Дильман // Практическая онкология. – 2008. - №2. - С.26–30.
5. Щепотін І.Б. Первинно-множинні злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи / І.Б. Щепотін, О.С. Зотов, О.Т. Енгел // Онкология. – 2009. - Т.11(4). – С.249–253.
6. Miller W. Breast cancer screening compliance among young women in a free access healthcare system / W. Miller, R. Santen // J. Surg. Oncol. – 2008. - №97. – P.20–24.
7. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы // Практическая онкология. – 2009. - №10(2). – С.117–123.
8. Caldarella A. Coexisting endometrial and ovarian carcinomas: a retrospective clinicopathological study / A. Caldarella, E. Crocetti, G.L. Taddei, E. Paci // Pathol. Res. Pract. – 2008. - №204. – P.643–8.
9. Meindl A. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts / A. Meindl, N. Ditsch, K. Kast // Dtsch Arztebl. Int. – 2011. - №108(19). – P.323–30.
10. Попова Т.Н. Особенности течения и трудности диагностики множественных злокачественных новообразований / Т.Н. Попова, Т.Д. Селезнева, В.Ю. Барсуков, В.Э. Федоров // Мед. Альманах. – 2011. - №2. – С.157–160.

Дяків І.Б.

Этиопатогенетические факторы предракowych гинекологических заболеваний у больных раком молочной железы

Кафедра онкологии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме. Цель исследования. Оценить факторы риска развития предракowego гинекологического заболевания (ПГЗ) у

больных раком молочной железы (РМЖ), после комплексного и комбинированного лечения.

Материалы и методы. Проведенное исследование базируется на результатах обследования и лечения 40 больных РМЖ, в которых в разные сроки после завершения лечения возникло ПГЗ. У больных РМЖ ПГЗ были: предраковые заболевания тела матки у 26 (65,0%) больных, яичников у 9 (22,5%) и шейки матки у 5 (12,5%) случаях.

Результаты. Чаще всего у больных РМЖ после завершения лечения, возникали предраковые заболевания тела матки: атипичная гиперплазия эндометрия - у 19 (73,0%) больных и пролиферирующая узловая лейомиома тела матки у 7 (27,0%) случаях. К предраковым заболеваниям яичников, которые были обнаружены у больных РМЖ принадлежат пограничная папиллярная муцинозная цистаденома яичников у 6 (66,7%) больных и эндометриоидная цистаденома в 3 (33,3%). К предраковым заболеванием шейки матки, которое было обнаружено у больных РМЖ относятся тяжелая дисплазия шейки матки (CIN III). CIN III установлен в 5 (12,5%) случаях.

Выводы. В результате проведенного анализа и по данным литературы у больных РМЖ является риск возникновения ПГЗ. Полученные результаты свидетельствуют, что в развитии ПГЗ у больных РМЖ имеют значение гормональные факторы, обтяженный онкоанамнез, результаты иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики опухолей молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, предракowych гинекологические заболевание, наследственность, профилактика.

I.B. Diakiv

Etiopathogenetic Factors of Precancerous Gynecological Diseases in Patients with Breast Cancer

Department of Oncology

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. The objective of the research was to assess risk factors for precancerous gynecological disease (PGD) in patients with breast cancer (BC) after comprehensive and combination treatment.

Materials and methods. The study was based on the results of examination and treatment of 40 patients suffering from BC with PGD which developed at different times after treatment. In patients with breast cancer PGD included precancerous uterine body disease in 26 (65.0 %) patients, the precancerous ovariopathies in 9 (22.5 %) individuals and precancerous cervical disease in 5 (12.5%) cases.

Results of the research. Precancerous uterine body disease occurred most often in most patients with BC after treatment. It included atypical endometrial hyperplasia in 19 (73.0%) patients and proliferating nodular leiomyoma of uterine body in 7 (27.0%) cases. Precancerous ovariopathies detected in patients with BC included allied papillary mucinous cystadenoma of ovaries in 6 (66.7%) patients and endometrioid cystadenoma in 3 (33.3%) cases. Precancerous cervical disease detected in patients with BC included severe cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). CIN III was found in 5 (12.5%) cases.

Conclusions. According to the results of the analysis and literature data, PGD occurred in patients with BC. The results indicated that hormonal factors, burdened oncology case history and results of immunohistochemical and molecular genetic diagnosis of breast tumors are important in PGD development in patients with BC.

Keywords: breast cancer, precancerous gynecological disease, heredity, prevention.

Надійшла 01.02.2016 року.