

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО—ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

В. Г. Дубинина, С. Г. Четвериков, А. В. Заволока, О. Н. Морозюк

Одесский национальный медицинский университет

MODERN ALGORITHMS OF DIAGNOSIS OF BENIGN TUMORS OF MAMMARIAL GLAND: THE ROLE OF MOLECULAR—GENETIC METHODS

V. G. Dubinina, S. G. Chetverikov, A. V. Zavoloka, O. N. Morozyuk

Дифференциальная диагностика узловых ДНГЖ актуальна в связи с значительной распространенностью в популяции и увеличением частоты этого заболевания у женщин фертильного возраста. Положения о номенклатуре и терминологии заболеваний ГЖ недостаточно проработаны [1, 2]. Учитывая тесную корреляцию между общей распространенностью ДНГЖ и смертностью от РГЖ, мы считаем, что в современной хирургической практике актуально улучшение качества диагностики и выбора оптимальной тактики лечения таких больных [3, 4].

Изучение различных ДНГЖ позволило в той или иной степени считать их факторами риска возникновения РГЖ. Риск малигнизации при непролиферативной форме ДНГЖ составляет 0,86%, умеренной пролиферации — 2,34%, выраженной пролиферации — 31,4%. При ДНГЖ с признаками пролиферации эпителия ГЖ РГЖ выявляют в 30—40 раз чаще [5, 6].

Применение в практике скрининга заболеваний ГЖ способствует более раннему выявлению ДНГЖ и РГЖ в стадиях, когда лечение более эффективно [7]. Наиболее часто при установлении диагноза ДНГЖ возникают трудности в отношении таких нозологических форм, как болезнь Минца, склерозирующий аденоз и локальный фибroadеноматоз ГЖ [8].

Целью исследования было изучение роли молекулярно—генети-

Реферат

Проанализирован опыт лечения больных по поводу опухолей грудной железы (ГЖ) в Центре реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) Одесского национального медицинского университета в 2010 — 2012 гг. Обследованы 143 женщины, в том числе 37 — по поводу морфологически подтвержденного рака ГЖ (РГЖ), 56 — доброкачественных новообразований ГЖ (ДНГЖ) и 50 здоровых женщин. Пациенткам проводили молекулярно—генетическое исследование: определяли полиморфизм C634G гена VEGF и G308A гена TNF— α с последующей оценкой корреляции количества мутаций и частоты заболеваний ГЖ. Алгоритм дифференциальной диагностики ДНГЖ должен включать оценку полиморфизма C634G гена VEGF. При выявлении гетерозиготного (CG) или гомозиготного (GG) носителей мутации полиморфизма C634G гена VEGF увеличивается риск возникновения РГЖ, что может быть дополнительным критерием целесообразности проведения оперативного лечения таких больных.

Ключевые слова: опухоли грудной железы; диагностика; генетические исследования.

Abstract

Experience of treatment in 2010 — 2012 yrs of the patients, suffering mammary gland tumors, in The Center of Reconstructive and Restoration Medicine (The University Clinic) of The Odessa National Medical University was analyzed. There were examined 143 women with morphologically confirmed mammary gland cancer (MGT), 56 — benign mammary gland tumors and 50 healthy women. Molecular—genetic investigation was performed in the patients—women: there were determined the gene C634G polymorphism of VEGF and of the gene G308A of TNF— α with subsequent estimation of correlation of the mutations quantity and the mammary gland diseases rate. Algorithm of differential diagnosis of benign tumors must include estimation of polymorphism of the VEGF gene C634G. While revealing of the heterozygous or homozygous bearers of mutation with the gene C634G polymorphism of VEGF the risk of the MGC occurrence is enhancing, what may serve as additional criterion for expedience for conduction of operative treatment in such patients.

Key words: tumors of mammary gland; diagnosis; genetic investigations.

ческих методов в дифференциальной диагностике ДНГЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2010 по 2012 г. в Центре реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) Одесского национального медицинского университета, который является клиничес-

кой базой кафедры онкологии, лучевой диагностики и терапии с курсом радиационной медицины, обследованы 143 женщины, в том числе 37 — по поводу морфологически подтвержденного РГЖ (I группа), 56 — ДНГЖ (II группа) и 50 — здоровых женщин (III группа, контрольная). Возраст обследованных женщин в среднем ($38,4 \pm 1,2$) года, значимые различия в группах по воз-

Частота выявления функционального полиморфизма генов VEGF и TNF- α у обследованных женщин

Гены	Аллели	Число наблюдений в группах					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
VEGF (C634G)	CC	22	59,5	52	92,9	47	94,0
	CG	5	13,5	4	7,1	3	6,0
	GG	10	27,0	0	0	0	0
TNF- α (G308A)	GG	20	54,0	28	50,0	47	94,0
	AG	16	43,3	27	48,2	2	4,0
	AA	1	2,7	1	1,8	1	2,0

расту и особенностями анамнеза не обнаружены.

Обследование проводили в соответствии с приказами МЗ Украины от 03.11.08 № 624 и от 30.07.10 № 645.

При наличии узловых заболеваний ГЖ пациенткам проводили трепан—биопсию опухоли, выполняли оперативное вмешательство: при наличии ДНГЖ — в объеме секторальной резекции ГЖ с проведением интраоперационно гистологического исследования удаленного препарата, при РГЖ — радикальное оперативное вмешательство согласно утвержденным стандартам лечения пациентов по поводу онкологических заболеваний.

Материалом для молекулярно—генетического исследования у женщин при узловых заболеваниях ГЖ были венозная кровь и ткань опухоли ГЖ, у здоровых женщин — венозная кровь.

Определяли полиморфизм C634G гена VEGF и G308A гена TNF- α с последующей оценкой корреляции количества мутаций и частоты заболеваний ГЖ. Соответствие частоты генотипов в популяции распределению Харди — Вайнберга определяли путем расчета критерия χ^2 .

Для формирования таблиц сопряженности использовали программное обеспечение MS Excel 2010, для основных расчетов — программу Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ДНГЖ локальный фиброаденоматоз диагностирован у 23 (41,1%) женщин, поликистоз ГЖ — у 17 (30,4%), болезнь Минца — у 13 (23,2%), в единичных наблюдениях — гамартома, гигантская листовидная фиброаденома, воспаленная киста ГЖ. При морфологически подтвержденном ДНГЖ частота выявления мутантного гомозиготного варианта AA составила по гену TNF- α 1,8%, мутантный гомозиготный вариант GG по гену VEGF не обнаружен. При РГЖ частота выявления гомозигот AA составила для гена TNF- α — 2,7%, мутантного гомозиготного варианта GG по гену VEGF — 27,0% ($P > 0,05$). Во всех клинических группах преобладали нормальные аллели (см. таблицу).

При оценке соответствия распределения частоты выявления различных генотипов установлено, что у женщин I группы распространение гомозиготных и гетерозиготных генотипов не соответствовало уравнению Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 26,89$, $P < 0,001$), тогда как во II и III группах — соответствовало уравнению (соответственно $\chi^2 = 0,08$ и $\chi^2 = 0,05$). По данным исследования, при наличии гетерозиготного варианта CG полиморфизма C634G гена VEGF вероятность возникновения РГЖ увеличивалась в 9,3 раза (ОИШ = 9,26, ДИ 95%: 3,78; 22,67); при наличии гомозиготного варианта GG полиморфизма C634G данного гена — почти в 38,6 раза (ОИШ = 38,56, ДИ

95%: 0,69; 2615,11). При изучении возможного повышения риска возникновения РГЖ у носителей мутации полиморфизма G308A гена TNF- α отмечена недостаточная специфичность этого показателя у пациенток при ДНГЖ.

Таким образом, при наличии у пациентки ДНГЖ целесообразно проводить трепан—биопсию опухоли с последующим гистологическим и молекулярно—генетическим исследованием полученного материала. Наличие гетерозиготного CG или гомозиготного GG вариантов мутации полиморфизма C634G гена VEGF в сочетании с другими клиническими и морфологическими признаками заболевания может быть дополнительным критерием, определяющим необходимость проведения оперативного лечения пациенток по поводу ДНГЖ.

ВЫВОДЫ

1. Алгоритм дифференциальной диагностики ДНГЖ должен включать молекулярно—генетическое исследование. Выявление гетерозиготного CG или гомозиготного GG варианта мутации полиморфизма C634G гена VEGF может быть дополнительным критерием целесообразности проведения оперативного лечения больных по поводу ДНГЖ.

2. По данным нашего исследования, выявление носителей мутации полиморфизма G308A гена TNF- α для прогнозирования риска возникновения РГЖ нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е. Частота и структура доброкачественных заболеваний молочных желез после хирургического лечения гинекологических заболеваний / В. Е. Радзинский, Л. Х. Хасханова, И. М. Ордянец // Фарматека. — 2010. — № 1. — С. 58 — 61.
2. Duffy S. W. Overdiagnosis in breast cancer screening: the importance of length of observation period and lead time / S. W. Duffy, D. Parmar // Breast Cancer Res. — 2013. — Vol. 15, N 3. — P. 41.
3. Попова Т. Н. Результаты хирургического лечения больных с непальпируемыми доброкачественными опухолями молочных желез / Т. Н. Попова, Л. И. Артеменко // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. — 2007. — № 4. — С. 18 — 21.
4. Sangma M. B. A clinico—pathological study on benign breast diseases / M. B. Sangma, K. Panda, S. Dasiah // J. Clin. Diagn. Res. — 2013 — Vol. 7, N 3. — P. 503 — 506.
5. Кучкина Л. П. Клинико—эпидемиологические аспекты и метаболические особенности у больных раком молочной железы и узловой формой фиброзно—кистозной мастопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.14 / Л. П. Кучкина. — Ростов н/Д, 2008. — 18 с.
6. Rahman M. Z. Diagnosis of breast lump by fine needle aspiration cytology and mammography / M. Z. Rahman, A. M. Sikder, S. R. Nabi // Mymen. Med. J. — 2011. — Vol. 20, N 4. — P. 658 — 664.
7. Guideline implementation for breast healthcare in low—and middle—income countries: early detection resource allocation / C. P. Yip, R. A. Smith, B. O. Anderson [et al.] // Cancer. — 2008. — Vol. 113, N 8, suppl. — P. 2244 — 2256.
8. Біомаркери проліферації при доброякісних пухлинах молочної залози / В. Г. Дубініна, О. В. Лукьянчук, С. Г. Четверіков [та ін.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. — С. 106 — 108.

