

СУЧАСНІ МЕТОДИ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВІВ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

О. Ю Усенко, Р. П. Ромак

Одеський національний медичний університет

MODERN METHODS OF PROGNOSTICATION OF THE RECURRENCES OCCURRENCE AFTER SURGICAL TREATMENT OF THE MAMMARY GLAND BENIGN TUMORS

O. Yu. Usenko, R. P. Romak

Доброякісні пухлини (ДП) ГЗ є одним з найбільш поширених захворювань у жінок, їх частота становить від 30 до 92% [1]. Етіологія ДПГЗ не з'ясована, епідеміологія вивчена менше, ніж раку ГЗ (РГЗ) [2, 3]. Проблема зв'язку ДПГЗ і РГЗ обговорюється. Незважаючи на те, що ДПГЗ не є облігатним передраком, клінічні спостереження свідчать, що у хворих при ДПГЗ РГЗ виникає значно частіше, ніж за їх відсутності, а при дисплазії з ознаками проліферації — у 30 разів частіше [4, 5].

Результати досліджень свідчать, що ризик виникнення РГЗ при ДПГЗ підвищується на 56%. Таке підвищення ризику відзначали у строки до 25 років після видалення доброякісного новоутворення ГЗ. Крім того, тип доброякісного новоутворення впливає на можливість виникнення РГЗ у подальшому. Зокрема, у пацієток за атипової гіперплазії ризик виникнення РГЗ збільшувався у 4,2 разу; за проліферативних змін без атипової клітин — він становив 88%; за непроліферативних змін — не перевищував 27%, що відповідало середньому рівню у популяції [4 — 6].

Секторальна резекція ГЗ — одне з найпоширеніших втручань в хірургії, онкології, гінекології. Найбільш частими показаннями до виконання операції є вузлові форми дисгормональної гіперплазії ГЗ, або мастопатія, фіброаденома, внутрішньопротова папілома. Більшість пацієток, яким раніше виконані операції в обсязі секторальної резекції ГЗ з приводу вузлових доброякісних захворювань, випадають з поля зору фахівців або у них здійснюють лише

Реферат

Оцінені сучасні схеми прогнозування рецидивів після хірургічного лікування доброякісних пухлин (ДП) грудної залози (ГЗ). За даними ретроспективного дослідження, частота виникнення рецидивів протягом 5-річного періоду спостереження становила 2,3%. Під час проспективного спостереження рецидиви після попереднього лікування виникли у 12 (24,0%) хворих за філоїдної гістологічної структури пухлини. Рецидиви ДПГЗ відзначали переважно у жінок — носіїв мутантних алелей за поліморфізму rs8190924 гена GSR та AA rs3763511 гена DKK4. Проте, підстав вважати ризик рецидивування абсолютно генетично детермінованим немає, відношення шансів для цих видів поліморфізму становило 12,0, (довірчий інтервал — ДІ 95% 0,8 — 14,9).

Ключові слова: грудна залоза; доброякісні пухлини; хірургічне лікування; рецидиви; прогнозування.

Abstract

Modern schemes of the recurrences predicting after surgical treatment of benign tumors of mammary gland (BTMG) were estimated. In accordance to data of retrospective investigation obtained, the recurrences occurrence rate through a five-year period of observation have constituted 2.3%. While doing prospective observation, the recurrences after treatment have occurred in 12 (24.0%) patients, suffering phylloid histologic form of tumor. The BTMG recurrences were noted predominantly in women — carriers of mutant alleles with polymorphism rs8190924 of gene GSR and AA rs3763511 — of gene DKK4. Nevertheless, there are no data, which confirm the recurrence occurrence risk to be considered genetically determined, the possibilities ratio for this kind of polymorphism have constituted 12.0 (trustworthy interval 95% 0.8 — 14.9).

Key words: mammary gland; benign tumors; surgical treatment; recurrences; prognostication.

пасивне спостереження, їм не проводять лікування та реабілітацію. Проте, при застосуванні тактики "пасивного спостереження" дисгормональний процес триває, що зумовлює у подальшому необхідність повторного виконання хірургічного втручання [7].

Мета дослідження — оцінка сучасних схем прогнозування виникнення рецидивів після хірургічного лікування ДПГЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проспективне когортне дослідження з ретроспективним контролем проведено на базі Одеської об-

ласної клінічної лікарні у два етапи. Першим етапом здійснений ретроспективний аналіз звітної медичної документації за 2009 — 2014 рр. з визначенням частоти рецидивування ДПГЗ після хірургічних втручань, ретроспективно — вивчені фактори ризику у 536 хворих з ДПГЗ.

Обстежені 50 жінок з ДПГЗ, яким виконано секторальну резекцію ГЗ, віком у середньому (33,5 ± 0,4) року.

Обстеження проводили за чинними протоколами [8, 9].

Аналіз SNP генів DKK4, GSR проведений методом піросеквенування з використанням набору PyroMark — Gold Q96 Reagents фірми Qiagen (США) та 0,3 ммоль специфічних

секвенуючих праймерів до досліджуваних SNP за методикою піросеквенування (Qiagen, США) [10].

Для дослідження гена DKK4 використані такі праймери:

F: 5—biotin—ATAGATTTGAAGGGATTGTTGAAGTTT—3 (328 пар нуклеотидов — п. н.).

R: 5—CAAAACCAACTCAACCCCAACA AAC—30.

S: 5—СТАААСТААСААСТСААСАС—3.

Для дослідження гена GSR використані такі праймери:

F: TTTGTCTGGGCTTGGAAGTCAAGCA (126 п.н.).

R: CTCAGGTCCTTGGTATTCGGGA.

Статистична обробка результатів проведена з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні частоти різних форм ДППЗ фіброаденома виявлена у 31 (62,0%) пацієнтки, локальний аденоматоз — у 6 (12,0%), дифузний аденоматоз — у 3 (6,0%), солітарні кісти ГЗ та інші форми. За даними гістологічного дослідження переважали фіброаденома змішаної структури — у 14 (28,0%) спостереженнях та філоїдні пухлини — в 11 (22,0%), які є факторами ризику як рецидивування, так і малігнізації.

Професійні шкідливості в анамнезі відзначені у 8 (16,0 %) жінок, в основному зайнятих у хімічній та нафтопереробній промисловості, а також у хворих, трудова діяльність яких пов'язана з тривалим психоемоційним напруженням. Обтяжений спадковий анамнез щодо захворювань ГЗ виявлений у 30 (60,0 %) пацієнток.

У більшості — 31 (62,0%) пацієнтки за наявності фіброзно—кістозної мастопатії діагностовані супутні гінекологічні захворювання, в тому числі синдром полікістозних яєчників — у 8 (16,0%), ендометріоз — у 7 (14,0%), гіперпластичні зміни ендометрію — у 4 (8,0%), міома матки — у 5 (10,0%).

Вік настання менархе становив у середньому (10,9 ± 0,2) року, у 4 (8,0%) жінок відзначене раннє менархе. У більшості жінок була одна вагітність чи більше, у 4 (8,0%) — 3

аборти чи більше. Ускладнення вагітності у вигляді гестозу, анемії вагітних виникли у 10 (20,0%) жінок. Годували груддю 94,0% жінок, у 3 (6,0%) — виник мастит.

За даними ретроспективного анамнезу, частота виникнення рецидивів протягом 5 років спостереження становила 2,3%. У проспективному періоді рецидив після попереднього лікування виник у 12 (24,0%) хворих, в усіх — за філоїдної гістологічної структури пухлини.

При виявленні у пацієнток віком до 40 років за даними клінічного обстеження об'ємного новоутворення ГЗ, що підтвержене результатами ультразвукового дослідження (УЗД), тактику визначали за характером візуалізованого новоутворення. При виявленні солідних новоутворень проводили тонкоголкову аспіраційну біопсію з цитологічним дослідженням. Діагноз ДППЗ підтверджений відповідними результатами цитологічного та гістологічного дослідження. За відсутності атипії проводили патогенетичну терапію чи видаляли новоутворення з подальшим проведенням консервативної терапії.

За сумнівних результатів цитологічного дослідження проводили діагностичну мамографію, за результатами якої визначали подальшу тактику, та консультацію онколога.

За наявності кістозного новоутворення ГЗ у пацієнток віком до 40 років проводили тонкоголкову аспіраційну біопсію під контролем УЗД, в подальшому орієнтувалися на характер вмісту кісти за даними клінічних та цитологічних досліджень. За наявності кров'янистого вмісту, залишкового новоутворення, гіперплазії та/або атипії за результатами цитологічного дослідження проводили мамографію.

На тлі проведення консервативної терапії контролювали перебіг патологічного процесу протягом 8 — 12 тиж, після чого при виявленні рецидиву кісти проводили повторну аспіраційну біопсію з цитологічним дослідженням та мамографію. За відсутності рецидиву проводили спостереження спільно з гінекологом, індивідуалізовану патогенетичну терапію.

Хірургічне втручання виконували залежно від вираженості клінічних проявів основного захворювання. З приводу ДППЗ виконували секторальну резекцію ГЗ, видаляли ділянку тканини ГЗ з новоутворенням. Шкіру ГЗ розсікали параареоллярно або субмамарно, іноді — радіально над пухлиною. Хірург визначав лінії для секторальної резекції ГЗ за допомогою кольорового маркера або 1% розчину діамантового зеленого, за розміткою розсікали шкіру та підшкірний прошарок. Виділяли ділянку ГЗ з пухлиною, відступивши 2 — 3 мм від краю пухлини, видаляли сектор ГЗ на всю товщу до фасції великого грудного м'яза під мануальним контролем. Здійснювали гемостаз. Видалений сектор ГЗ направляли на термінове гістологічне дослідження. Краї рани ГЗ зводили окремими вузловими швами, попередньо встановлювали дренаж в ложе пухлини та виводили його через рану або контрапертуру. При необхідності накладали субдермальні шви. На шкіру накладали окремі вузлові шви або косметичний внутрішньошкірний шов. Шви знімали на 8 — 10—ту добу після операції. Інтраопераційних ускладнень після хірургічного лікування не було.

При аналізі досліджуваних генотипів виявлено, що співвідношення між спостережуваною та очікуваною гетерозиготністю у пацієнтів становило 0,79. При цьому, частота гомозиготного генотипу XX поліморфізму rs190924 гена GSR становила 20,0%, гомозиготного генотипу AA rs3763511 гена DKK4 — 28,0%.

Рецидиви ДППЗ виявлені переважно у жінок—носіїв мутантних алелів за поліморфізму rs190924 гена GSR та AA rs3763511 гена DKK4. Втім, підстав вважати ризик рецидивування абсолютно генетично детермінованим немає — відношення шансів для цих видів поліморфізму становило 12,0 (ДІ 95% 0,8 — 14,9).

ВИСНОВКИ

1. Найбільш часто рецидивують фіброаденоми ГЗ філоїдної структури.

2. За наявності гомозиготних алелів за поліморфізму rs190924 ге-

на GSR та AA rs3763511 гена DKK4 збільшується ризик виникнення рецидивів у жінок з ДПГЗ.

3. Доцільне дослідження ролі епігенетичних чинників регуляції

експресії генів у визначенні ризику рецидивування ДПГЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая маммология: практ. руководство; под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. — М.: АБВ—пресс, 2010. — 110 с.
2. Тарутинов В. И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В. И. Тарутинов. — К.: Книга плюс, 2009. — 478 с.
3. Breast cancer; ed. M. J. Michell. — Cambridge: Cambr. Univers. Press, 2010. — Vol. 112. — 317 p.
4. Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы. Диагностика и лечение: руководство для врачей; под ред. В. А. Солодкого, Н. И. Рожковой. — М.: Спец. изд.—во мед. книги, 2012. — 124 с.
5. Национальное руководство по маммологии; под ред. В. П. Харченко, Н. И. Рожковой. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2009. — 328 с.
6. Особенности листовидных опухолей / Д. А. Денчик, И. К. Воронников, Л. Н. Любченко [и др.] // Опухоли жен. репродукт. системы. — 2010. — № 3. — С. 21 — 23.
7. Burger A. E. Treatment of recurrent breast cancer following breast conserving surgery / A. E. Burger, S. J. Pain, G. Peley // Breast J. — 2013. — Vol. 19, N 3. — P. 310 — 318.
8. Наказ від 30 липня 2010 року № 645 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.07 № 554 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "онкологія" <http://document.ua/pro-vnesennja-zmin-do-nakazu-moz-ukrayini-vid-17.09.07-n-5-doc69851.html>
9. Наказ від 3 листопада 2008 року "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 31.12.04 № 676 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20081103_624.html
10. Marsh S. Pyrosequencing Protocols (Methods in Molecular Biology) / S. Marsh. — N. Y.: Humana Press, 2011. — 196 p.
11. Applied Statistics Using SPSS, STATISTICA, MATLAB and R; ed. J. P. Marques de Sa. — Philadelphia: Springer, 2007. — 550 p.

