

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Заволока Олександр Васильович

УДК 618.19-07-084:614.2

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНОГО АЛГОРИТМУ
В СИСТЕМІ КЛІНІЧНОГО МОНІТОРИНГУ У ЖІНОК
З ПУХЛИНАМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.03 – хірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2014

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Четверіков Сергій Геннадійович**,
Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор
кафедри хірургії №1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Мамчич Володимир Іванович**,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.
Шупика МОЗ України, професор кафедри хірургії та проктології,
(м. Київ)

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук,
професор **Литвиненко Олександр Олександрович**,
керівник відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань
Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН
України, (м. Київ)

Захист відбудеться „ 12 ” травня 2014 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

Автореферат розісланий „ 27 ” березня 2014 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

М.М. Гвоздяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема вдосконалення діагностики та вибору оптимальної тактики лікування доброякісних новоутворень молочної залози (ДНМЗ) залишається однією з найбільш актуальних для сучасної хірургічної практики (Гидранович А.В., 2013; Корженкова Г.П., 2013; Domchek SM., 2010; Swain SM. et al., 2010). Зважаючи на тісну кореляцію між загальною поширеністю новоутворень молочної залози та смертністю від раку молочної залози (РМЗ), ця проблема має не лише суто фаховий аспект, але й являє значуще медико-соціальне та соціально-економічне явище (Ogrodnik A. et al., 2013; de Kok M. et al., 2010).

Рак молочної залози в Україні, так само, як і в більшості країн світу, є одним з найпоширеніших пухлинних процесів у жінок і посідає перше місце в структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень (близько 20% від всіх випадків раку). Кількість жінок, які захворіли на РМЗ в Україні, в абсолютних цифрах зросла з 14171 жінки (1996 р.) до 17407 жінок (2011 р.), а в розрахунку на 100 тис. жіночого населення - відповідно з 54,1 до 70,9. Кожні 35 хвилин виявляється новий випадок РМЗ і щогодини від даного захворювання вмирає одна жінка (Войт Н.Ю., 2009). Кожна жінка, яка захворіла на РМЗ, у середньому втрачає 17 - 18 років життя, що становить 53% від всіх втрат жіночої популяції в Україні (Воробйова Л.І., 2010).

Вже багато років загально визнаною точкою зору є така, що єдиним реальним шляхом успішного зниження захворюваності та смертності від РМЗ є поліпшення якості ранньої діагностики та профілактичних заходів (Lawton T. J., 2009). Наряду з клінічним оглядом, ультразвуковою діагностикою (УЗД) та мамографією (МГ) в діагностиці захворювань молочної залози широко використовується цитологічне дослідження виділень із соска молочної залози чи пунктату пухлини. Цитологічне дослідження, як і інші діагностичні методи, має певні обмеження, які можуть залежати від способу одержання матеріалу, локалізації та особливостей будови патологічного вогнища, а також кваліфікації лікаря-цитолога.

Найбільш точну інформацію щодо структури тканини та ступеню проліферації можна отримати за допомогою проведення трепан-біопсії ДНМЗ. Однак, прогноз подальшого розвитку захворювання та рекомендації щодо тактики лікування затруднені при незначному або помірному ступені проліферації ДНМЗ. На сьогодні остаточно не визначені універсальні фактори, за наявності яких слід обов'язково виконувати оперативне лікування хворих на ДНМЗ. Враховуючи той факт, що післяопераційний рубець молочної залози також може нести певну загрозу щодо підвищення ризику виникнення РМЗ, дане питання вирішується індивідуально з

урахуванням багатьох анамнестичних та клініко-морфологічних ознак, а також досвіду лікаря.

Розшифровка геному людини поклала початок новому напрямку молекулярно-біологічних досліджень у клінічній медицині - предиктивній медицині, що має дві характерні риси - індивідуальний підхід до хворого і попереджувальний характер. У 20% випадків у хворих на РМЗ є відповідний сімейний анамнез. Ще у 60-х роках було встановлено, що захворювання часто успадковується по материнській лінії (аутосомно-домінантний тип). Нерідко у таких сім'ях виявляють мутантні гени BRCA1 (113705, 17q21, R(113705, 17q21R)) і BRCA2. При наявності мутації гена BRCA1 та обтяженому сімейному анамнезі ризик розвитку РМЗ на протязі життя зростає до 87%.

З метою прогнозування виникнення РМЗ застосовуються різні методи. Найбільш поширений метод оцінки ризику РМЗ базується на статистичній моделі, відомої як індекс Гейла. Однак, на сьогодні вона не враховує дані персонального генетичного профілю («паспорту»), тому багато дослідників пропонують альтернативні моделі Клауса, BRCAPRO, Тіфера-Дафі та ін. Для проведення диференційної діагностики ДНМЗ і РМЗ використовуються різні морфометричні методики.

Втім, незважаючи на все різноманіття методичних підходів до діагностики і прогнозування розвитку РМЗ, нерідко після проведеного лікування та оперативних втручань з приводу ДНМЗ в подальшому у даних пацієнток відбувається розвиток РМЗ. Таким чином, пошук нових ефективних схем профілактики несприятливих клінічних виходів у хворих з доброякісною патологією молочних залоз є надзвичайно актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до науково-дослідницької роботи Одеського національного медичного університету на тему: "Розробка мініінвазивних методів хірургічного лікування захворювань органів грудної клітини, черевної порожнини, судин, метаболічного синдрому" (№ держреєстрації 109U00856, 2010 - 2014 р/в).

Метою роботи є оптимізація діагностичного алгоритму в системі клінічного моніторингу у жінок з пухлинами молочної залози.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні наукові **завдання**:

1. Провести аналіз факторів ризику розвитку доброякісних новоутворень молочної залози.
2. Оцінити поширеність патологічно обтяжених алелів генів системи VEGF та TNF α у пацієнток з доброякісними новоутвореннями молочної залози.

3. Оцінити роль делеційних поліморфізмів С634G гена VEGF та G308A гена TNF α у формуванні ризику виникнення раку молочної залози у жінок з доброякісними новоутвореннями молочної залози.
4. Розробити алгоритм диференційної діагностики та клінічного моніторингу хворих з доброякісними новоутвореннями молочної залози.
5. Оцінити ефективність застосування розробленого алгоритму діагностики та клінічного моніторингу хворих на доброякісні новоутворення молочної залози.

Об'єкт дослідження – доброякісні новоутворення молочної залози.

Предмет дослідження – діагностичний алгоритм в системі клінічного моніторингу у жінок з пухлинами молочної залози.

Методи дослідження – загальноклінічні, клініко-інструментальні, клініко-лабораторні (біохімічні, гематологічні), патоморфологічні, клініко-генеалогічні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна. Вперше досліджено поширеність доброякісної патології молочної залози у жінок в умовах півдня України та визначено молекулярно-генетичні маркери ризику розвитку РМЗ у хворих на доброякісні новоутворення молочної залози. Вперше досліджено та співставлено із середньопопуляційною частота мутацій поліморфізму С634G гена VEGF та поліморфізму G308A гена TNF α у жінок з ДНМЗ.

Вперше науково обгрунтовано систему клінічного моніторингу хворих на ДНМЗ із застосуванням сучасних молекулярно-генетичних методів. Науковий пріоритет за визначеними напрямками закріплено патентом України на корисну модель.

Практичне значення. Вперше визначено умови й терміни динамічного спостереження у катamnестичному періоді у пацієток групи ризику, науково обгрунтовано і конкретизовано рекомендації щодо частоти та змісту скринінгу, показань до оперативного втручання хворих на ДНМЗ, тривалості заходів вторинної профілактики з використанням методів молекулярно-генетичного дослідження.

Досліджено фактори прогнозу розвитку РМЗ у пацієток з доброякісними новоутвореннями молочної залози. Впроваджено у практику систему вторинної профілактики захворювань молочної залози з використанням сучасних методів молекулярно-генетичних досліджень. За матеріалами дослідження оформлено патент на корисну модель способу диференційної діагностики доброякісних вузлових новоутворень молочної залози та прогнозування раку молочної залози (патент №82002 Україна МПК (2013.01): А61В10/00).

Матеріали дисертаційного дослідження покладено в основу програми скринінгу пухлин молочної залози у жінок репродуктивного віку. Було

розроблено та впроваджено в лікувально-профілактичних закладах м. Одеси комплекс заходів зі створенням триступеневої схеми надання медичної допомоги мамологічним хворим, що дозволило покращити показники виявлення хворих на дифузні дисплазії молочної залози (ДДМЗ), ДНМЗ та РМЗ на ранніх (1 та 2) стадіях.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно виконав інформаційно-патентний пошук, провів аналіз літературних джерел по заданій проблемі, сформулював мету і завдання дослідження. Комплексне обстеження, диференційна діагностика та хірургічне лікування хворих з вузловими новоутвореннями молочної залози здійснювалося особисто дисертантом або за його безпосередньою участю. Підготував накази управління охорони здоров'я Одеської міської ради та приймав безпосередню участь у їх виконанні. Здійснив набір та узагальнив клінічний матеріал, провів аналіз отриманих даних, розробив і сформулював основні теоретичні і практичні положення дисертаційної роботи та висновки.

Апробація результатів дисертації. Результати та основні положення дисертаційної роботи доповідалися на міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини» (м. Одеса, 2012), науково-практичній конференції «Сучасні питання акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 2012), IV науково-практичного семінару студентів та молодих вчених, присвяченого Всесвітньому дню боротьби із раком (м. Київ, 2013), засіданнях товариств хірургів та онкологів (м. Одеса, 2011 - 2013), Всеукраїнських пленумах акушер-гінекологів (м. Київ, 2012 - 2013).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових робіт, у тому числі 6 — у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 — у закордонному фаховому виданні та 3 тез. Одержано патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 151 сторінці друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, практичних рекомендацій, висновків. Перелік використаних джерел складається з 221 найменувань (з них 115 - іншомовних). Дисертація містить 22 рисунка і 5 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи. Дисертаційне дослідження виконано на 592 хірургічних хворих на ДНМЗ, яким було проведено оперативне лікування. Дослідження було проведено у два етапи. У 536 хворих, яким було виконано оперативне лікування в 2008 – 2010 рр., проведено ретроспективне дослідження наявності факторів ризику розвитку даної патології; 56 хворих

було включено до проспективного дослідження ризику розвитку РМЗ з використанням молекулярно-генетичного методу (рис. 1).

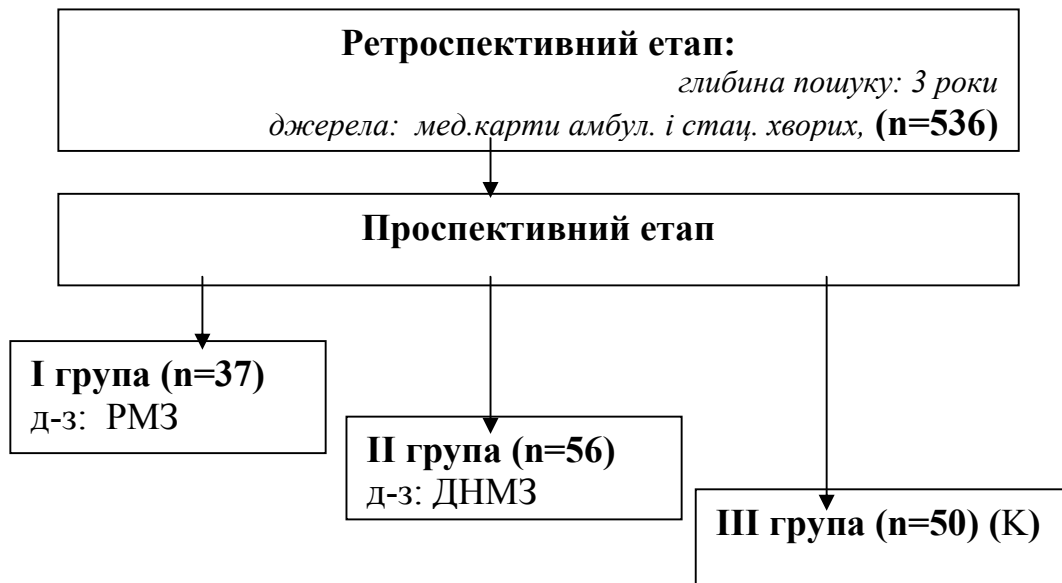


Рис. 1 Дизайн дослідження.

Проспективний етап дослідження виконано на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету МОЗ України на протязі 2010 – 2012 рр. Всього у проспективному дослідженні приймало участь 143 жінки, у тому числі 37 – з верифікованим раком молочної залози (I група), 56 – з доброякісними новоутвореннями молочної залози (II група) та 50 – здорових жінок (III група - контрольна). Середній вік обстежених жінок склав $38,4 \pm 1,2$ років, статистично значущих відмінностей між клінічними групами за віком та анамнестичними особливостями (освітній ценз, професійна належність, місце проживання) виявлено не було. У хворих I та II групи перед проведенням оперативного лікування було досліджено наявність мутацій поліморфізму С634G гена VEGF та поліморфізму G308A гена TNF α .

Обстеження жінок, які прийняли участь у дослідженні, проводили згідно з наказами МОЗ України від 03.11.2008 р. №624 та від 30.07.2010 р. №645. Згідно з даними наказами клінічне обстеження проводилося у всіх вікових групах щорічно. Жінкам проводилося клінічне, лабораторні, променеві, патоморфологічні, генетичні, клініко-генеалогічні дослідження, для інтерпретації отриманих результатів використовувалися методи статистичної обробки. У жінок, старших за 40 років, додатково проводили мамографію, у жінок віком менше 40 років з метою зниження променевого навантаження на організм для діагностики використовували УЗД молочних залоз. Для інтерпретації результатів обстеження молочних залоз за допомогою мамографії, УЗД та МРТ використовували міжнародну класифікацію BIRADS.

Лабораторні дослідження жінкам проводили в клінічній лабораторії. Забір венозної крові проводився натще в одноразові вакуумні пробірки. Показники загального аналізу крові отримували з цільної венозної крові за допомогою автоматичного аналізатору Cobas Micros (Франція). Показники системи згортання крові отримували з плазми крові за допомогою напівавтоматичного аналізатору TS – 400 (США). Біохімічні показники та гормони крові отримували з сироватки крові за допомогою автоматичних аналізаторів відповідно Respons 920 (Німеччина) та Chem Well (США). Для визначення рівня гормонів крові використовували імуноферментний метод дослідження.

Біоптати пухлин молочної залози відбирали шляхом аспіраційної тонкоіголкової пункційної біопсії та трепанобіопсії. Клітинний та тканинний матеріал вузлових новоутворень досліджував лікар патоморфолог за допомогою патоморфологічних методів в умовах патологоанатомічного відділення. Вивчали цитологічні і гістологічні препарати на мікроскопі Leica DM750 з фото-відеовиходом та камерою 5М пікселів. Оцінку результатів проводили згідно із загальновизнаними цитологічними та гістологічними критеріями.

Генетичні дослідження проводили в молекулярно-генетичній лабораторії. У жінок на проспективному етапі дослідження проводили визначення мутацій поліморфізму С634G гена VEGF та поліморфізму G308A гена TNF α , оцінку кореляції наявності мутацій із захворюваннями молочної залози. Матеріалом для молекулярно-генетичного обстеження у жінок з вузловими захворюваннями молочної залози були цільна венозна кров та тканина новоутворення молочної залози, у здорових жінок (контрольна група) – цільна венозна кров. Розподіл продуктів ампліфікації проводили методом горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі з додаванням бромистого етідіуму, який дає світіння ДНК при ультрафіолетовому світлі (джерело струму та камери для здійснення електрофорезу фірми «BIO-RAD»). Інтерпретація результатів відбувалась за допомогою системи відео-документації гелів фірми «Compact imaging system», всі смуги на гелі, після електрофорезу повинні бути чіткими і приблизно однакової інтенсивності (допускалися невеликі відмінності в яскравості як між тестами на норму і мутацію, так і від проби до проби).

Для проведення клініко-генеалогічного дослідження склали родовід з його графічним зображенням. Статистичну обробку проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу із використанням програмного забезпечення Statistica 7.0. Для оцінки результатів проведених нами молекулярно-генетичних досліджень ми використовували закон популяційної генетики Харді-Вайнберга, що дозволяє визначити популяційний ризик генетично обумовлених захворювань. Рівноважність

вибірки розраховували за критерієм χ^2 . Ризик виникнення патологічного стану розраховували за допомогою відношень шансів (ВШ) та довірчого інтервалу (ДІ) 95%.

При відповідній клінічній, рентгенологічній та морфологічній картині встановлювали діагноз ДНМЗ. За умови недостатньо інформативного результату цитологічного та гістологічного аналізу проводили повторну біопсію в залежності від клінічного перебігу. За показаннями хворим з ДНМЗ проводили оперативне втручання в обсязі секторальної резекції молочної залози з інтраопераційним гістологічним дослідженням видаленого препарату. При підозрі на злоякісний процес проводилося лікування відповідно до клінічного протоколу, що затверджено наказом МОЗ України від 30.07.2010 р. №645.

Результати власних досліджень.

Хірургічне лікування 592 хворих з ДНМЗ проводили в залежності від клінічної маніфестації основного захворювання. З них 536 хворих було включено до ретроспективного дослідження, 56 – до II групи проспективного дослідження. Основним обсягом оперативного втручання у даних хворих була секторальна резекція молочної залози, в окремих випадках за показаннями – проста мастектомія чи профілактична підшкірна мастектомія з одномоментною реконструкцією.

Секторальну резекцію виконували шляхом видалення ділянки тканини молочної залози з доброякісним новоутворенням. Розтин шкіри молочної залози проводили параареоларно або субмаммарно, іноді – радіально над пухлиною. Ділянку молочної залози з пухлиною видаляли на всю товщу до фасції великого грудного м'яза під контролем руки, відступивши 2 - 3 мм від краю пухлини. Проводили зупинку кровотечі за потребою та контроль гемостазу після видалення сектору молочної залози. Видалений сектор молочної залози відправляли на термінове гістологічне дослідження. Якщо за даними цього дослідження новоутворення виявилось доброякісним, проводили наближення країв рани молочної залози окремими вузловими швами та встановлювали дренаж в місце ложа пухлини. На шкіру накладали окремі вузлові шви або косметичний внутрішньошкірний шов. Дренаж видаляли на 2 - 3 добу після операції. Шви знімали на 10 - 12 добу після оперативного втручання.

37 хворим на РМЗ, які увійшли до проспективного дослідження (II група), виконали оперативне втручання в радикальному обсязі згідно із затвердженими МОЗ України стандартами лікування (радикальна резекція чи квадрантектomia молочної залози з використанням прийомів онкопластичної хірургії, підшкірна мастектомія, мастектомія за Маденом, реконструктивно-пластичні операції). Всі операції проводили під загальним знеболюванням з інтраопераційною гістологічною діагностикою видаленої пухлини та країв резекції.

Ретроспективний аналіз 536 хірургічних хворих з ДНМЗ, яким було проведено оперативне лікування, показав, що переважали унілатеральні ураження молочної залози (74,0%), проліферативна форма реєструвалася в 112 спостереженнях (22,4%). Супутня гінекологічна патологія у жінок з ДНМЗ на ретроспективному етапі відзначалася в 55,4% випадків, в тому числі в 22,9% – хронічні запальні захворювання геніталій, 17,7% - міома матки, 10,1% – ендометріоз, 4,7% – полікістоз яєчників. На проспективному етапі дослідження гінекологічні захворювання було виявлено у 46,0% жінок основної групи з ДНМЗ та у 28,0% жінок з РМЗ.

За даними наших досліджень, доцільне формування груп ризику щодо виникнення ДНМЗ у жінок з супутньою гінекологічною патологією, насамперед із запальними захворюваннями геніталій, генітальним ендометріозом, полікістозом яєчників та міомою матки. Наявність даної гінекологічної патології, збільшуючи ймовірність розвитку диспластичних процесів в молочній залозі майже у 1,5 рази, обумовлює значну кількість випадків ДНМЗ (ВР = 0,85; ДІ 0,56; 1,14).

У 56 хворих з ДНМЗ на проспективному етапі дослідження найчастіше встановлювали діагноз локального фіброаденоматозу (23 випадки або 41,1%) та полікістозу молочної залози (17 випадків або 30,4%). Хвороба Мінца у даних жінок зустрічалася в 13 випадках (23,2%). Також в поодиноких випадках реєструвалися гамартома, гігантська листовидна фіброаденома, запальна киста молочної залози.

Жінкам I та II групи проспективного дослідження проводили диференційну діагностику виявленої патології: прицільна мамографія, дуктографія, локалізація непальпованих пухлин спеціальними рентгенопозитивними гарпунами, УЗД молочних залоз, тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія, трепанбіопсія пухлини молочної залози з проведенням гістологічного та молекулярно-генетичного дослідження, визначення гормонального статусу жінки і наявності мутацій генів BRCA1 та BRCA2, УЗД органів черевної порожнини та малого тазу, консультація гінеколога-ендокринолога, онкохірурга.

Проводячи оцінку відповідності розподілу частот різних генотипів, що визначалися в наших дослідженнях, було встановлено, що в групі жінок з РМЗ поширення гомозиготних і гетерозиготних генотипів не відповідає рівнянню Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 26,89$ p < 0,001). Водночас, в групі жінок з ДНМЗ і контрольній групі вони знаходяться у відповідності з даними рівнянням (відповідно $\chi^2 = 0,08$ та $\chi^2 = 0,05$).

У жінок з ДНМЗ частота мутантного гомозиготного варіанту AA гена TNF α склала 1,8%. Випадків виявлення мутантного гомозиготного варіанту GG гена VEGF у цих жінок не було. Серед здорових жінок частота

мутантного гомозиготного варіанту AA гена TNF α склала 2,0%, частота мутантного гомозиготного варіанту GG гена VEGF - 0% ($p>0,05$).

У жінок, які страждали на РМЗ, частота мутантного гомозиготного варіанту AA гена TNF α склала 2,7%, частота мутантного гомозиготного варіанту GG гена VEGF – 27,0%. Незважаючи на дані відмінності, в усіх клінічних групах переважали нормальні (wild) алелі (рис. 2).

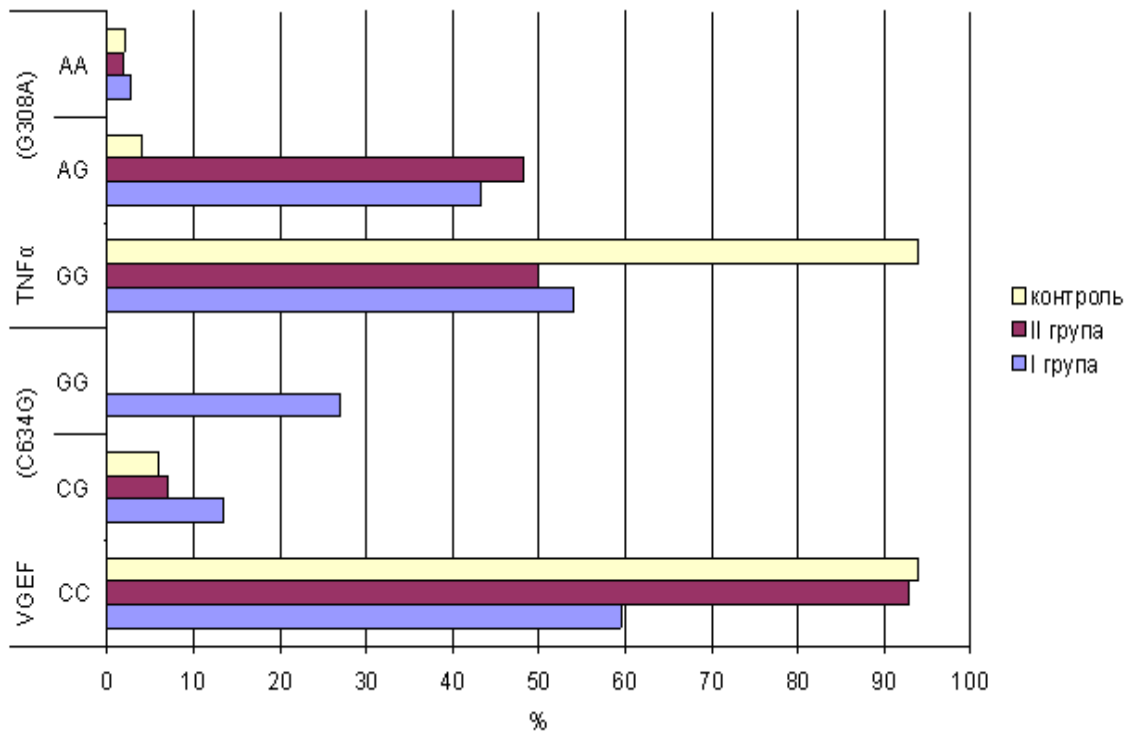


Рис. 2 Частота функціональних поліморфізмів генів VEGF та TNF α у обстежених жінок.

Згідно з результатами наших досліджень, встановлення гетерозиготного носія мутації CG поліморфізму C634G гена VEGF збільшує ймовірність виникнення РМЗ в 9,3 рази (ВШ = 9,26; ДІ 95%: 3,78; 22,67). Наявність гомозиготного носія мутації GG поліморфізму C634G гена VEGF збільшує ризик виникнення РМЗ майже в 38,6 рази (ВШ = 38,56; ДІ 95%: 0,69; 2615,11). У випадку з гетерозиготними носіями мутації гена VEGF мінімальне значення ДІ 95% було більшим за 1, тобто ризик виникнення патологічного стану реалізується і вважається доведеним навіть при невеликій вибірці хворих. У випадку з гомозиготними носіями даного гена мінімальне значення ДІ 95% було меншим за 1, але максимальне значення було більшим за 2000, що не можна ігнорувати (оцінка розмаху ДІ 95%).

В проведеному дослідженні нами не було виявлено зв'язку між наявністю гетерозиготного AG чи гомозиготного AA носіїв мутацій поліморфізму G308A гена TNF α і збільшенням ймовірності виникнення РМЗ.

Таким чином, в залежності від результатів на тому чи іншому етапі дослідження, найбільш інформативним підходом до діагностики захворювань молочних залоз у жінок є наступний. Всім дорослим жінкам наряду з анкетуванням та визначенням спадкової схильності до РМЗ проводять клінічне обстеження (збирання анамнезу, огляд та пальпація молочних залоз, гінекологічний огляд) з додатковим УЗД молочних залоз жінкам віком молодше 40 років чи оглядова мамографія у прямій та косій проекціях жінкам віком старше 40 років. При виявленні патологічних змін в молочній залозі подальшу тактику визначають виявленою формою захворювання.

При кистозній формі мастопатії та солітарних кистах є доцільним проведення аспірації вмісту кист під ультразвуковим контролем з наступним цитологічним дослідженням аспірату. При наявності ознак проліферації та клітинної атипії, а також при наявності пристінкового компоненту кистозних утворень проводять хірургічне втручання в обсязі секторальної резекції молочної залози.

У випадку виявлення солідних вузлових новоутворень та мікрокальцинатів виконують трепанбіопсію тканини молочної залози під ультразвуковим чи рентгенологічним контролем з наступним гістологічним та молекулярно-генетичним дослідженням отриманого матеріалу.

За результатами наших досліджень, алгоритм комплексної діагностики доброякісних новоутворень молочної залози повинен включати оцінку поліморфізмів гена VEGF. При відсутності мутації гена VEGF та непроліферативній формі локального фіброаденоматозу чи іншого ДНМЗ прийнятним є проведення консервативного лікування хворої з обов'язковим контрольним обстеженням та оцінкою клінічного перебігу захворювання через 2 - 3 місяці. В той же час, виявлення гетерозиготного CG або гомозиготного GG носіїв мутацій поліморфізму C634G гена VEGF є додатковим критерієм, який визначає необхідність проведення оперативного лікування хворих на ДНМЗ, тому що у даних пацієнток підвищується ризик щодо виникнення РМЗ (рис. 3).

В обох випадках хворі з ДНМЗ після проведення лікування повинні знаходитися на диспансерному спостереженні і виконувати планове обстеження та консервативне лікування з метою попередження виникнення захворювань молочної залози у майбутньому.

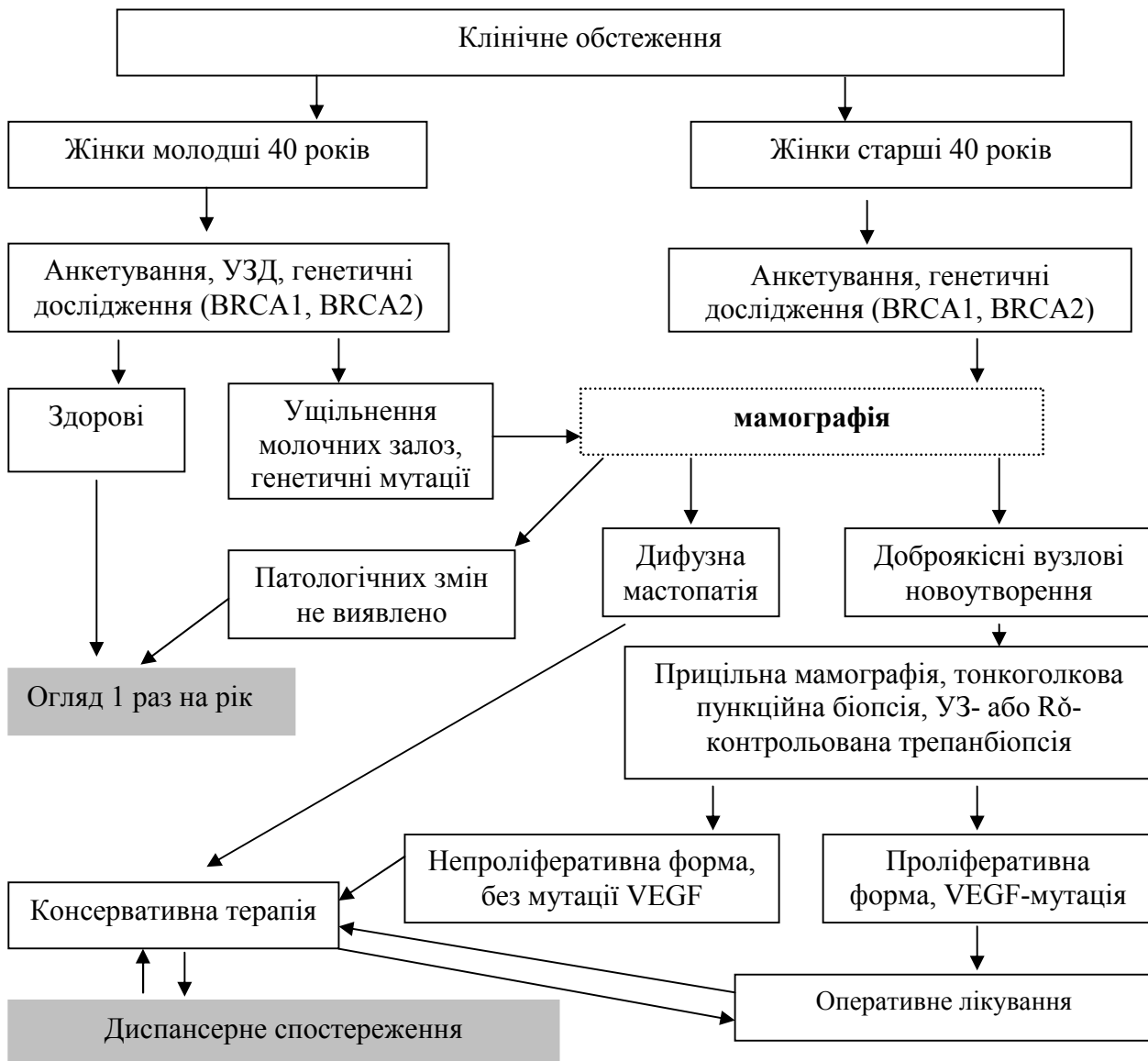


Рис. 3 Алгоритм діагностики доброякісних новоутворень молочної залози.

В рамках дисертаційного дослідження проведено ретроспективний аналіз звітної медичної документації (форма №12, форма №35-здоров) за 2008 – 2010 рр. із визначенням епідеміології доброякісної патології та РМЗ у жінок м. Одеси та її динаміки в 2011 – 2012 рр. після впровадження удосконаленого алгоритму діагностики захворювань молочної залози.

При аналізі поширеності дифузних дисплазій молочних залоз (ДДМЗ), ДНМЗ та РМЗ в м. Одесі у 2008 - 2010 роках встановлено, що на кожний випадок РМЗ припадало в середньому 7 - 8 випадків доброякісних захворювань молочної залози. Встановлено, що частота захворюваності на РМЗ у м. Одесі та в Одеській області перевищує загальноукраїнський рівень. Так, згідно з даними канцер-реєстру в 2010 році грубий показник захворюваності на РМЗ в Україні склав 64,8 випадків на 100 тис. жіночого населення, одночасно в Одеській області цей показник був 76,8 випадків, а в м. Одесі він сягав 87,6 випадків на 100 тис. жіночого населення.

Зважаючи на тісну кореляцію показників виявлення захворюваності на ДДМЗ, ДНМЗ та РМЗ можна було передбачити, що частота різних видів доброякісної патології також буде перевищувати середні національні рівні. Втім, відповідні показники виявилися навіть меншими за загальнонаціональний рівень. Так, у 2010 році частота виявлення ДНМЗ становила 123,5 випадків на 100 тис. жіночого населення, що майже в 1,4 нижче, ніж у більшості інших регіонів України. Виявлені відхилення зазначених показників вказували на недосконалість системи надання медичної допомоги мамологічним хворим.

З метою удосконалення роботи щодо раннього виявлення і профілактики захворювань молочної залози, покращення якості і доступності надання медичної допомоги жіночому населенню м. Одеси, було прийнято управлінське рішення, ключовою складовою виконання якого було розробка і видання наказів управління охорони здоров'я Одеської міської ради від 10.06.2011 р. №308 «Про створення мамологічного кабінету в КУ «Міська поліклініка №6» і від 19.10.2011 р. №610 «Про удосконалення роботи щодо раннього виявлення та профілактики захворювань молочної залози серед населення м. Одеси» та створення триступеневої схеми надання медичної допомоги мамологічним хворим.

Згідно з даними наказами було створено міський мамологічний кабінет на базі міської поліклініки №6 м. Одеси, затверджено маршрут пацієнтів, послідовність та обсяг надання медичної допомоги пацієнтам на різних рівнях, визначено категорії населення, які підлягають направленню на консультацію до міського мамологічного кабінету, форми звітності щодо виявленої патології молочної залози.

Прийняття даного управлінського рішення сприяло вирішенню наступних завдань:

1. Масову діагностичну роботу та поглиблене обстеження захворювань молочних залоз проводити на рівні фахівців-мамологів амбулаторно-поліклінічних відділень загальнолікувальної мережі. До спеціалізованих лікувальних закладів 3-го рівня повинні потрапляти лише хворі з вузловими новоутвореннями молочних залоз для проведення диференційної діагностики та лікування.

2. Усунути «фактор страху» перед онкологічним закладом та лікарем-онкологом на етапі первинного контакту пацієнтки і лікаря, що запобігає відтермінованості візиту жінки до фахівця.

Триступенева схема надання медичної допомоги мамологічним хворим передбачає системну роботу та злагодженість дій першого рівня надання медичної допомоги (сімейні лікарі, гінекологи жіночих консультацій), міського мамологічного кабінету (другий рівень) та спеціалізованої стаціонарної допомоги (третій рівень). На першому рівні завданням лікаря є проведення профілактичних заходів (в тому числі направлення на

мамографію з метою скринінгу), своєчасність виявлення патології та направлення хворих на додаткове обстеження.

Обсяг надання медичної допомоги на другому рівні передбачає огляд пацієнтів лікарем-мамологом, проведення лабораторного обстеження, мамографії, флюорографії, УЗД молочних залоз, щитоподібної залози, органів черевної порожнини та малого тазу, за потребою - огляд онкохірургом і суміжними спеціалістами, насамперед гінекологом та ендокринологом. Проведення масового обстеження та диференційної діагностики ДДМЗ і ДНМЗ в умовах міського мамологічного кабінету дозволяє максимально ефективно використовувати дороговартісне діагностичне та лабораторне обладнання без зайвого обтяження стаціонарних потужностей.

На третьому рівні основним завданням є проведення лікування ДНМЗ та РМЗ згідно із затвердженими МОЗ України стандартами.

За даними офіційної звітної статистики після впровадження положень зазначених наказів управління охорони здоров'я Одеської міської ради у порівнянні з 2010 роком серед жіночого населення м. Одеси в 2011 році на 12,8% підвищилась кількість виявлених хворих з ДДМЗ зі стабілізацією даного показника в 2012 році, а кількість виявлених хворих з ДНМЗ підвищилась на 12% в 2012 році (табл. 1).

Таблиця 1

Результати моніторингу захворювань молочної залози в м. Одесі (2010 - 2012 рр.).

Захворюваність/ Нозологія (коди за МКХ - 10)	2010 р.		2011 р.		2012 р.	
	Абс. число захворювань	Відносний показник (на 100 тис. жін. населен.)	Абсол. число захворювань	Відносний показник (на 100 тис. жін. населен.)	Абсол. число захворювань	Відносний показник (на 100 тис. жін. населен.)
ДДМЗ (N 60 - 64)	2957	573,2	3777	733,1	3601	700,9
ДНМЗ (D 24)	637	123,5	639	124,1	767	149,3
РМЗ (C50)	465	87,6	406	76,5	443	83,6

Одночасно зросла кількість виявлення РМЗ на ранніх стадіях захворювання та при профілактичних оглядах (рис. 4). Так, якщо у 2010 році на 1-шу та 2-гу стадію раку припадало 84,7% виявлених випадків, то у 2012 –

вже 88,0%. Відповідно, частка захворювань, виявлених при профілактичних оглядах, зросла з 56,7% до 63,9%.

Наш досвід надання медичної допомоги мамологічним хворим дозволяє рекомендувати відкриття мамологічних кабінетів в консультативно-діагностичних центрах та амбулаторних відділеннях лікувально-профілактичних закладів загальнолікувальної мережі у кількості, відповідній до епідеміологічної ситуації щодо РМЗ в регіоні.

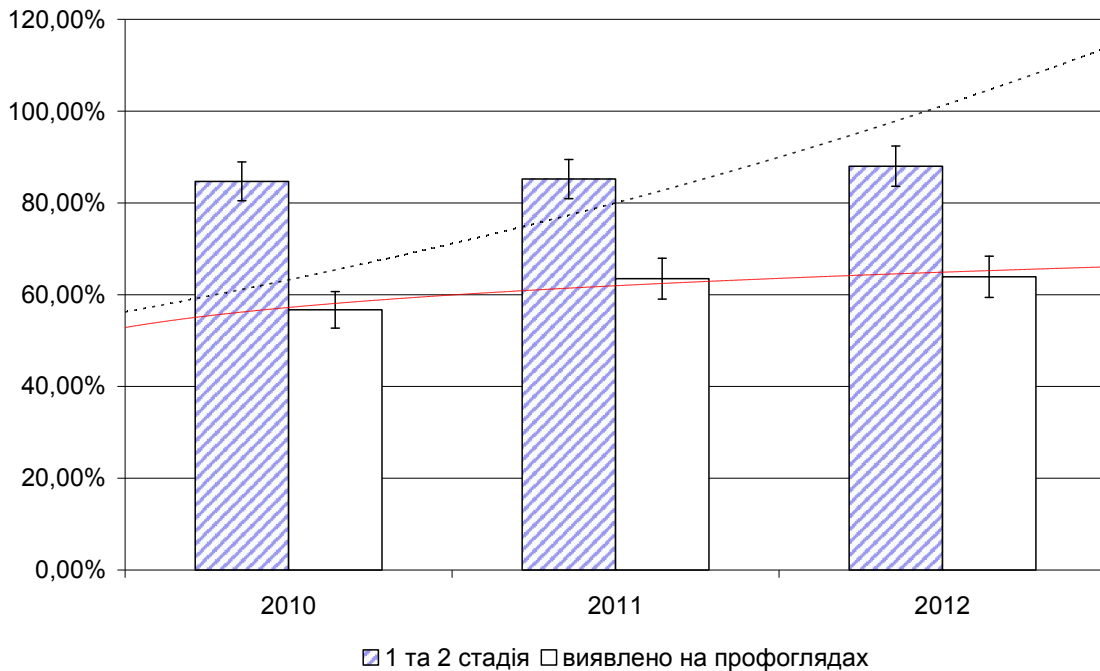


Рис. 2 Виявлення РМЗ у жінок м. Одеси (2010 - 2012 рр.).

З результатів наших досліджень випливають наступні **практичні рекомендації**:

1. Триступенева схема надання медичної допомоги мамологічним хворим у вигляді системної роботи і злагоджених дій першого рівня медичної допомоги (сімейні лікарі), мамологічного кабінету поліклініки (другий рівень) та спеціалізованої стаціонарної медичної допомоги мамологічним хворим (третій рівень) довела високу ефективність щодо покращення діагностики ДНМЗ, профілактики та раннього виявлення хворих на РМЗ.

2. На першому рівні надання медичної допомоги завданням лікаря є проведення профілактичних заходів (в тому числі направлення на мамографію з метою скринінгу, формування груп ризику щодо виникнення ДНМЗ та РМЗ у жінок з гінекологічними захворюваннями), своєчасне виявлення патології та направлення хворих на додаткове обстеження. В лікувальних закладах третього рівня основним завданням є проведення

лікування ДНМЗ та РМЗ згідно з існуючими стандартами та урахуванням індивідуальних особливостей хворих.

3. Завдання проведення масового поглибленого обстеження та диференційної діагностики захворювань молочної залози необхідно покласти на консультативно-діагностичні центри та амбулаторні відділення лікувально-профілактичних закладів загальнолікувальної мережі з організацією мамологічних кабінетів (другий рівень), що дозволить максимально ефективно використовувати дороговартісне діагностичне та лабораторне обладнання без зайвого обтяження стаціонарних потужностей.

4. В якості додаткових критеріїв ризику розвитку РМЗ у хворих на ДНМЗ доцільно використовувати молекулярно-генетичні маркери. Наявність гетерозиготного CG або гомозиготного GG носіїв мутацій поліморфізму C634G гена VEGF підвищує ризик щодо виникнення РМЗ у даних пацієток та є додатковим критерієм, який визначає необхідність проведення оперативного лікування хворих на ДНМЗ.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі отримано нове рішення актуального наукового завдання з оптимізації діагностичного алгоритму в системі клінічного моніторингу у жінок з пухлинами молочної залози, що дозволило дійти наступних висновків:

1. Наявність гінекологічних захворювань та обтяжений гінекологічний анамнез збільшує ризик виникнення доброякісних новоутворень молочної залози у 1,5 рази. Найчастіше у пацієток з доброякісними новоутвореннями молочної залози реєструються хронічні запальні захворювання геніталій, ендометріоз, полікістоз яєчників та міома матки.

2. За даними наших досліджень, поширеність носіїв мутації генів системи VEGF та TNF α у пацієток з доброякісними новоутвореннями молочної залози наступна: гетерозиготні носії мутації CG поліморфізму C634G гена VEGF – 7,1%; гомозиготні носії цієї мутації – 0%; гетерозиготні носії мутації AG поліморфізму G308A гена TNF α – 48,2%, гомозиготні носії цієї мутації – 1,8%.

3. Наявність гетерозиготного носія мутації CG поліморфізму C634G гена VEGF збільшує ймовірність виникнення раку молочної залози в 9,3 рази (ВІШ = 9,26; ДІ 95%: 3,78; 22,67). При наявності гомозиготного носія мутації GG поліморфізму C634G гена VEGF ризик виникнення раку молочної залози збільшується майже в 38,6 рази (ВІШ = 38,56; ДІ 95%: 0,69; 2615,11). Тому наявність гетерозиготного CG або гомозиготного GG носіїв мутацій поліморфізму C634G гена VEGF є додатковим критерієм, який визначає необхідність проведення оперативного лікування хворих на доброякісні

новоутворення молочної залози. Зв'язку між збільшенням ймовірності виникнення РМЗ та наявністю гетерозиготного АG чи гомозиготного АА носіїв мутацій поліморфізму G308A гена TNF α нами виявлено не було.

4. Алгоритм комплексної діагностики доброякісних новоутворень молочної залози повинен включати оцінку поліморфізму С634G гена VEGF. Виявлення патологічно обтяжених алелів гена VEGF є прогностично несприятливим чинником як при гомозиготному, так і при гетерозиготному генотипі, що дозволяє застосовувати молекулярно-генетичні технології на етапах планування лікування хворих з доброякісними новоутвореннями молочної залози і динамічного спостереження за групою ризику щодо виникнення раку молочної залози.

5. Впровадження удосконаленого алгоритму клінічного моніторингу захворювань молочної залози з використанням триступеневої схеми надання медичної допомоги мамологічним хворим довело високу ефективність щодо покращення діагностики доброякісних новоутворень молочної залози, профілактики та раннього виявлення хворих на рак молочної залози. За 2011 - 2012 роки на 12% підвищилася кількість виявлених хворих з доброякісними новоутвореннями молочної залози, збільшилися показники виявлення раку молочної залози на профілактичних оглядах – на 7,2%, на ранніх стадіях – на 3,3%, що дозволяє рекомендувати удосконалену систему моніторингу захворювань молочної залози до практичного використання.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

1. Дубініна В.Г. Досвід удосконалення роботи щодо профілактики та раннього виявлення захворювань молочної залози серед жіночого населення Одеси / В.Г. Дубініна, О.В. Заволока, І.В. Шпак // Одеський медичний журнал. - 2013. - № 2. - С. 72-76
2. Дубинина В.Г. Современные алгоритмы диагностики доброкачественных новообразований грудной железы: роль молекулярно-генетических методов / В.Г. Дубинина, С.Г. Четвериков, А.В. Заволока, О.Н. Морозюк // Клиническая хирургия. - 2014. - №1, С. 38-40 (Особистий внесок дисертанта: ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту).
3. Дубініна В.Г. Оптимізація алгоритму діагностики доброякісних новоутворень молочної залози / В.Г. Дубініна, С.Г. Четверіков, О.В. Заволока, О.В. Лук'янчук, О.М. Морозюк // Хірургія України. - 2013. - №4, Т.48 - С. 89-92 (Особистий внесок дисертанта: ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту).
4. Дубініна В.Г. Біомаркери проліферації при доброякісних пухлинах молочної залози / В.Г. Дубініна, С.Г. Четверіков, О.В. Заволока, О.М. Морозюк, В.В. Сажиєнко, В.Ю. Вододюк // Актуальні питання педіатрії,

акушерства та гінекології. - 2012. - №1. - С. 106-108 (Особистий внесок дисертанта: ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, підготовка доповіді).

5. Заволока О.В. Генетичні маркери ангиогенезу і проліферації в прогнозуванні ризику розвитку раку молочної залози / О.В. Заволока, О.В. Лук'янчук, С.О. Заволока // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – сп. Випуск – С. 4-6

6. Zavoloka A. Benignant breast tumors diagnosis: recent advances / A. Zavoloka // Journal of Health Sciences. – 2013. - №3, Vol.10. – P. 665–674

7. Дубініна В.Г. Оптимізація діагностики вузлових новоутворень молочних залоз / В.Г. Дубініна, О.В. Заволока, О.М. Морозюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Поліграф плюс», 2013. – С. 135 – 138

8. Пат. №82002 Україна МПК (2013.01): А61В10/00. Спосіб диференційної діагностики доброякісних вузлових новоутворень молочної залози та прогнозування раку молочної залози. / Дубініна В.Г., Четверіков С.Г., Заволока О.В., Лук'янчук О.В., Морозюк О.М.; заявник та патентовласник Одес. націон. мед. універс. - № у2013_04523; заявл. 11.04.2013; опубл. 10.07.2013, Бюл. №13. (Особистий внесок дисертанта: ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, розробка методології дослідження, написання тексту).

9. Дубініна В.Г. Застосування генетичного скринінгу в діагностичному алгоритмі у хворих з пухлинами молочної залози / В.Г. Дубініна, О.В. Заволока, С.Г. Четверіков, О.В. Лук'янчук, О.М. Морозюк // Матеріали науково-практичної конференції «Найновіші методи діагностики, профілактики та лікування онкологічних захворювань». – Харків, 2013. – С. 19 (Особистий внесок дисертанта: ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту тез).

10. Заволока О.В. Роль маркерів ангиогенезу у діагностиці доброякісних пухлин молочної залози / О.В. Заволока // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах» Одеса, 2012. – С. 40-41

11. Четверіков С.Г. Функциональные полиморфизмы гена VEGF у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез / С.Г. Четверіков, А.В. Заволока, О.Н. Морозюк // Материалы международной заочной научно-практической конференции «Вопросы современной медицины». Новосибирск, 2013. – С. 103-106

АНОТАЦІЯ

Заволока О.В. Оптимізація діагностичного алгоритму в системі клінічного моніторингу у жінок з пухлинами молочної залози – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, 2014.

Метою дисертації є оптимізація діагностичного алгоритму в системі клінічного моніторингу у жінок з пухлинами молочної залози. Визначено чинники ризику виникнення доброякісних новоутворень молочної залози, досліджена частота мутації генів системи VEGF та TNF α у пацієток з доброякісними та злроякісними новоутвореннями молочної залози, знайдено додатковий молекулярно-генетичний критерій щодо необхідності оперативного лікування хворих на доброякісні новоутворення молочної залози.

Оптимізовано та впроваджено в клінічну практику алгоритм комплексної діагностики доброякісних новоутворень з використанням молекулярно-генетичних методів та тріступеневої схеми надання медичної допомоги мамологічним хворим, внаслідок чого досягнуто покращення діагностики доброякісних новоутворень молочної залози, профілактики та раннього виявлення хворих на рак молочної залози.

Ключові слова: молочна залоза, доброякісні новоутворення, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Заволока А.В. Оптимизация диагностического алгоритма в системе клинического мониторинга у женщин с опухолями молочной железы - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - хирургия. - Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, 2014.

Целью диссертации является оптимизация диагностического алгоритма в системе клинического мониторинга у женщин с опухолями молочной железы.

Показано, что наличие гинекологических заболеваний и отягощенный гинекологический анамнез увеличивает риск возникновения доброкачественных новообразований молочной железы в 1,5 раза. Показана целесообразность формирования групп риска по возникновению доброкачественных новообразований молочной железы у женщин с такими

гинекологическими заболеваниями, как эндометриоз, поликистоз яичников, миома матки и хронические воспалительные заболевания гениталий.

Установлено, что распространенность носителей мутации генов системы VEGF и TNF α у пациенток с доброкачественными новообразованиями молочной железы следующая: гетерозиготные носители мутации CG полиморфизма C634G гена VEGF - 7,1%; гомозиготные носители этой мутации - 0%; гетерозиготные носители мутации AG полиморфизма G308A гена TNF α - 48,2%, гомозиготные носители этой мутации - 1,8%. Наличие гетерозиготного носителя мутации CG полиморфизма C634G гена VEGF увеличивает вероятность возникновения рака молочной железы в 9,3 раза (ОШ = 9,26; ДИ 95%: 3,78; 22,67). При наличии гомозиготного носителя мутации GG полиморфизма C634G гена VEGF риск возникновения рака молочной железы увеличивается почти в 38,6 раза (ОШ = 38,56; ДИ 95%: 0,69; 2615,11). Поэтому наличие гетерозиготного CG или гомозиготного GG носителей мутаций полиморфизма C634G гена VEGF является дополнительным критерием, определяющим необходимость проведения оперативного лечения больных с доброкачественными новообразованиями молочной железы. Связи между увеличением вероятности возникновения рака молочной железы и наличием гетерозиготного AG или гомозиготного AA носителей мутаций полиморфизма G308A гена TNF α обнаружено не было.

Алгоритм комплексной диагностики доброкачественных новообразований молочной железы должен включать оценку полиморфизма C634G гена VEGF. Выявление патологически отягощенных аллелей гена VEGF является прогностически неблагоприятным фактором как при гомозиготном, так и при гетерозиготном генотипе, что позволяет применять молекулярно-генетические технологии на этапах планирования лечения больных с доброкачественными новообразованиями молочной железы и динамического наблюдения за группой риска возникновения рака молочной железы.

Создана трехступенчатая схема оказания медицинской помощи маммологическим больным в г. Одессе. Исполнение массовой диагностической работы по выявлению заболеваний молочных желез было возложено на специалистов общей практики (семейных врачей) амбулаторно-поликлинических отделений общелечебной сети. Основную нагрузку по проведению клинической и инструментальной диагностики заболеваний молочной железы было возложено на специалистов-маммологов городского маммологического кабинета поликлиники общелечебной сети, что позволило максимально эффективно использовать дорогостоящее диагностическое и лабораторное оборудование без лишнего обременения стационарных мощностей. Второй этап контакта врача-маммолога и

пациента также позволил устранить «фактор страха» перед онкологическим учреждением и врачом-онкологом, что в определенной мере предотвращает отсроченность визита женщины к специалисту. В специализированные лечебные учреждения третьего уровня направлялись только больные с узловыми новообразованиями молочных желез для проведения дифференциальной диагностики и лечения.

За 2011 - 2012 годы после внедрения трехступенчатой схемы оказания медицинской помощи на 12,0% повысилось количество выявленных больных с доброкачественными новообразованиями молочной железы, увеличились показатели выявления рака молочной железы при профилактических осмотрах на 7,2%, на ранних стадиях - на 3,3%. Внедрение в клиническую практику оптимизированного алгоритма комплексной диагностики доброкачественных новообразований с использованием молекулярно-генетических методов и трехступенчатой схемы оказания медицинской помощи маммологическим больным привело к улучшению качества диагностики доброкачественных новообразований молочной железы, позволило использовать дополнительный критерий для определения показаний к оперативному лечению данных больных, усовершенствовать мероприятия по профилактике и раннему выявлению больных раком молочной железы.

Ключевые слова: молочная железа, доброкачественные новообразования, диагностика, лечение.

ABSTRACT

Zavoloka O.V. Optimizing the diagnostic algorithm in the system of clinical monitoring in women with breast tumors - Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.03 - surgery. - National medical academy of post-graduate education named P.L. Shupyk of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2014.

The aim of the thesis is to optimize the diagnostic algorithm in the system of clinical monitoring in women with breast tumors. Identified risk factors of benign tumors of the breast, investigated the frequency of mutations in the genes of VEGF and TNF α in patients with benign and malignant tumors of the breast, got additional molecular genetic test on the need for surgical treatment of benign tumors of the breast.

Optimized and introduced into clinical practice algorithm for complex diagnosis of benign tumors using molecular genetic techniques and three-stage scheme of medical care mamolohichnym patients, resulting in improved diagnosis reached benign tumors, breast cancer, prevention and early detection of patients with breast cancer.

Keywords: breast, benign tumors, diagnosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

ВР – відносний ризик

ВШ – відношення шансів

ДІ – довірчий інтервал

ДДМЗ – дифузна дисплазія молочної залози

ДНМЗ – доброякісні новоутворення молочної залози

МГ – мамографія

РМЗ – рак молочної залози

УЗД – ультразвукова діагностика

BRCA1 та BRCA2 – гени, пов'язані з раком молочної залози

TNF α – α -фактор некрозу пухлин

VEGF – ендотеліальний фактор росту судин