



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62503 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
G01N 33/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОГІСТОЛОГІЧНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ МЕТАХРОННОГО ДВОСТОРОННЬОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) u201103900

(22) 31.03.2011

(24) 25.08.2011

(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) ЧЕШУК ВАЛЕРІЙ ЄВГЕНОВИЧ, ЗАХАРЦЕВА  
ЛЮБОВ МИХАЙЛІВНА, ШТЕФУРА ВАСИЛЬ ВА-  
СИЛЬОВИЧ, ЛОБАНОВА ОЛЬГА ЄВГЕНІВНА,  
ЩЕПОТІН ІГОР БОРИСОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб морфологічного та імуногістологічного  
прогнозування розвитку метакхронного двосторон-

нього раку молочної залози, що включає щорічне проведення маммографії, виявлення групи хворих з підвищеною маммографічною щільністю, який **від-різняється** тим, що додатково проводять гістологічні та імуногістохімічні дослідженням первинної пухлини з визначенням гістологічного варіанту пухлини та ступенем експресії мутантного білка р53 і при наявності долькового варіанту раку та гіперекспресії р53 прогнозують розвиток метакхронного двостороннього раку молочної залози

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до онкології і може бути використана в онкології, онкохірургії, в практиці онкологічних диспансерів, відділень, клінік, маммологічних центрів при діагностиці та лікуванні раку молочної залози.

Первинно-множинний двосторонній метакхронний рак молочної залози (ПММРМЗ) все частіше зустрічається серед загальної кількості випадків. Пов'язано це з тим, що зростає виживаність хворих з одностороннім раком молочної залози, комплексне лікування включає застосування променевої терапії, яка може сприяти розвитку контрлатерального раку молочної залози [1]. В питанні діагностики метакхронного первинно-множинного раку молочної залози важливе значення має рання діагностика первинної та вторинної пухлин, що впливає на результат лікування.

Рання діагностика вторинної пухлини при ПММРМЗ складає актуальне питання в цій галузі. Близько половини двосторонніх раків молочної залози є спадково обумовленими, тому як варіант попередньої діагностики може бути визначення мутації BRCA1 та BRCA2 генів. Але сьогодні ця діагностика в масовому варіанті не може бути використана через високу вартість методики. Більш інформативним є проведення регулярної маммографії здорової молочної залози і при виявленні підвищеної маммографічної щільності більш детально та інтенсивно проводити обстеження, яке включає ультразвукове дослідження молочної залози кожні 3-6 місяців [2].

Відомий спосіб визначення групи ризику розвитку ПММРМЗ на основі виявлення підвищеної маммографічної щільності залози [2], який включає щорічне проведення маммографії, УЗД молочної залози в інтервалі 3-6 місяців для діагностики метакхронного контрлатерального раку молочної залози. Разом з тим, незважаючи на свої позитивні сторони, цей спосіб має наступний недолік: не завжди маммографічна щільність свідчить про 100 % ймовірність розвитку метакхронного контрлатерального РМЗ а лише в 60 %.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є підвищення точності визначення показань до прогнозування метакхронного двостороннього раку молочної залози.

Технічний результат, що отримують в результаті вирішення задачі, полягає у ранній діагностиці вторинного метакхронного процесу в молочної залозі та створенні чіткого алгоритму дій при виявленні групи підвищеного ризику розвитку первинно-множинного метакхронного раку молочної залози..

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі визначення групи ризику розвитку первинно-множинного метакхронного раку молочної залози, що включає щорічне проведення маммографії, виявлення групи хворих з підвищеною маммографічною щільністю, згідно з корисною моделлю, додатково проводять гістологічні та імуногістохімічні дослідженням первинної пухлини з визначенням гістологічного варіанту пухлини та ступенем експресії мутантного білка р53 і при ная-

(13) U  
(11) 62503  
(19) UA

вності долькового варіанту раку та гіперекспресії p53 прогнозують розвиток метакронного двостороннього раку молочної залози

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином:

Тканину пухлин молочних залоз хворих на рак молочної залози досліджують за допомогою патогістологічного методу - для визначення гістологічного варіанту, імуногістохімічного - для визначення частоти експресії маркера p53. Всіх хворі на первинний РМЗ з підвищеною мамографічною щільністю та одночасною експресією мутантного білка p53 в пухлині та гістологічним типом - дольковий рак - беруть на окремий облік, в яких диспансерне спостереження включає додаткове проведення УЗД молочної залози між мамографіями через 3-6 місяців.

Групу ризику більш звужують додатковим визначенням при первинному гістологічному та імуногістохімічному дослідженні пухлини інфільтративного долькового раку та підвищеного ступеня експресії мутантного білка p53.

Із широкого арсеналу характеристик пухлини нами були виявлені наступні характеристики: гістологічний тип пухлини частіше всього (понад 70%) при метакронному двосторонньому раку молочної залози, інфільтративний дольковий та його варіанти (слизистий, дольково-протоковий, карциносаркома), а також підвищений рівень експресії мутантного гена p53 в пухлині (понад 80 % випадків) мамографічної щільності молочної залози під час первинної діагностики РМЗ і при наявності підвищеної щільності залози (більше другого ступеня) брати таких пацієнток на облік і поряд з щорічною мамографією проводити УЗД залози з інтервалом 3-6 місяців.

Запропоновані прогностичні показники статистично істотні, що обґрунтовує перспективність використання гістологічних та імуногістохімічних характеристик пухлини, які достовірно корелюють з розвитком контрлатеральної пухлини при метакронному процесі.

Таким чином, визначення гістологічного типу долькового інфільтративного раку молочної залози та мутантного білка p53 в пухлині з більшою ймовірністю дозволяє прогнозувати ризик розвитку контрлатерального раку молочної залози разом з визначенням мамографічної щільності залоз. Використання такого способу сприяє більш ранній діагностиці вторинного метакронного процесу в молочної залозі. Виділення групи ризику дозволяє виключити групу, в якій менш ймовірний розвиток ПММРМЗ і не проводити в цій групі непотрібних рутинних методів обстеження з високою частотою. В той же час група з високим ризиком розвитку процесу ПММРМЗ потребує більш уважного спостереження і обстеження, що виключає ймовірність розвитку інтервального вторинного РМЗ.

Перевагою корисної моделі є виділення гістологічного типу долькового інфільтративного раку молочної залози та мутантного білка p53 в пухлині, а також виявлення підвищеної мамографічної щільності залози та моніторингу цих хворих щільним графіком мамографії та ультразвукового дослідження. Такий підхід сприятиме зменшенню частоти пізньої діагностики інтервального раку молочної залози і сприятиме своєчасній ефективній діагностиці ПММРМЗ.

Приклади конкретного виконання запропонованого способу: Хвора Шаповалова, 1945 року народження, а/к 1063/08, і/х 1653. Діагноз: рак правої молочної залози ст. II A T2N0M0. 29.01.06 була виконана мастектомія за Мадденом правої молочної залози. В післяопераційний період хворій було проведено повний післяопераційний курс променевої терапії на післяопераційний рубець СВД - 46 Грей та шляхи лімфовідтоку СВД - 46 Грей, та гормонотерапія тамоксифеном в дозі 20 мг на добу протягом 5 років. За даними оцінки мамографічної щільності в молочної залозі виявлено її 2 ступінь, рівень експресії білка p53 становив 40 %, гістологічний тип - дольковий G-2. Хвора була взята на облік і їй щорічно проводили мамографічне дослідження, огляд спеціаліста та УЗД молочної залози кожні 6 місяців. У грудні 2010 року під час огляду та УЗД молочної залози була виявлена пухлина до 1,8 см в діаметрі, яка при мамографії мала ознаки РМЗ. Проведено додаткове обстеження і лікування з приводу РМЗ 1 стадії T1N0M0 лівої молочної залози. Вторинна пухлина була діагностована на ранній стадії завдяки диспансеризації хворої та правильному алгоритму дій, відповідно до корисної моделі.

Запропонований спосіб морфологічного та імуногістологічного прогнозування метакронного двостороннього раку молочної залози виявився ефективним при лікуванні більш ніж 30 хворих хірургічного відділення Київської міської онкологічної лікарні. В усіх випадках був отриманий позитивний клінічний результат, що проявився у ранній діагностиці вторинного метакронного процесу в молочної залозі.

Джерела інформації:

1. Mikael Hartman, Kamila Czene, Marie Reilly, Jan Adolfsson, Jonas Bergh, Hans-Olov Adami, Paul W. Dickman, Per Hall. Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer//Journal of Clinical Oncology, Vol 25, No 27 (September 20), 2007: pp. 4210-4216.

2. Чешук В.Є., Зотов О.С., Енгел О.Т., Зайчук В.В., Штефура В.В., Щепотін І.Б. Особливості мамографічної щільності синхронного білатерального раку молочної залози//Український науково-медичний молодіжний журнал.-№ 1, 2010. - С.49-53.