**Соркін Віталій Маркович. Діагностика, клініка, фактори ризику, тактика лікування при первинно- множинних злоякісних поліорганних неоплазіях у хворих на рак молочної залози: дис... д-ра мед. наук: 14.01.07 / АМН України; Інститут онкології. - К., 2004**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Соркін В. М. Діагностика, клініка, фактори ризику, тактика лікування при первинно – множинних злоякісних поліорганних неоплазіях у хворих на рак молочної залози. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Інститут онкології АМН України, Київ, 2004.  Дисертація присвячена одній із недостатньо вивчених проблем клінічної онкології – первинно-множинним злоякісним пухлинам (ПМЗП) у хворих на РМЗ. В роботі доведено, що розвиток ПМЗП може спостерігатися у всіх хворих на РМЗ, які вижили, та є закономірним проявом перебігу пухлинного процесу. Ризик розвитку ПМЗП збільшує підвищену спадкову схильність до раку; ранній вік захворювання на РМЗ; розвиток інфільтруючого часткового РМЗ; застосування хіміотерапії в лікуванні первинного РМЗ. Тактика лікування ПМЗП залежить від локалізації супутніх новоутворень та послідовності їх виявлення. При синхронному виявленні полінеоплазій необхідно прагнути до одночасного впливу на всі співіснуючі пухлини. Полінеоплазії при метахронній послідовності розвитку ПМЗП лікують по мірі їх виявлення, причому методом профілактики метахронних полінеоплазій у групі ризику є хірургічна (двостороння оваріектомія у пременопаузі в поєднанні з антиестрогенною терапією), або медикаментозна антиестрогенна гормонотерапія (у хворих в постменопаузі).  Розроблені методи діагностики і лікування ПМЗП з успіхом застосовуються в практичні роботі онкологічних клінік Республіки Крим. | |
| |  | | --- | | 1. Розвиток первинно-множинних злоякісних пухлин (ПМЗП) представляє собою закономірний процес перебігу пухлинного процесу у хворих на РМЗ. 2. Основним аспектом у практичному формуванні групи хворих на ПМЗП є диференційна діагностика між первинними і метастатичними новоутвореннями. 3. Застосування для виявлення істинних ПМЗП абсолютних критеріїв диференційної діагностики у сукупності з клінічно значимими відносними ознаками дозволяє підвищити виявляємість хворих із супутніми новоутвореннями при пухлинах кісток з 10,3% до 83,9%; при пухлинах легень з 8,3% до 87,3%; при пухлинах протилежної молочної залози з 25,9% до 88,6%; при пухлинах яєчників з 28,4% до 49,6%. 4. Із 5073 хворих на первинний РМЗ множинні пухлини були виявлені у 356 пацієнток (7,0 ± 0,7%). Кумулятивна частота розвитку ПМЗП на протязі 20 років після виявлення РМЗ становить 80,8%. 5. Найбільш часто (у 266 із 356 хворих; 74,7±4,6%) розвиваються гормон-залежні новоутворення (РПМЗ, РЯ, РЕ, РОК, РШ), ймовірність розвитку яких у хворих на РМЗ підвищена (р<0,01), порівняно зі здоровими жінками у вивченій популяції. Ймовірність розвитку інших локалізацій полінеоплазій не перевищує їх частоту в популяції. 6. По термінам прояву гормон-залежні полінеоплазії можуть бути умовно розділені на синхронні, (виявлені одночасно з РМЗ у 17,7% із 266 хворих); ранні метахронні (виявляємі в перші 7 років після РМЗ у 36,1 % хворих); ; а також пізні метахронні (виявляємі в інтервалі від 8 до 20 років після РМЗ у 46,2% хворих). При цьому ранні метахронні новоутворення по своїй сутіпредставляють собою синхронні пухлини, які не проявили себе клінічно в момент діагностики першого раку. 7. Факторами ризику розвитку ПМЗП, пов’язаними з клінічними особливостями першої пухлини (РМЗ), є захворювання РМЗ упременопаузі(ВР=1,55; 95% ДІ 1,06 – 2,27),а також розвиток однокомпонентного часткового (ВР=2,09-2,58; 95% ДІ 1,12-5,94)і змішаного частково-протокового (ВР=1,92; 95% ДІ 1,14-3,21)морфологічних типів РМЗ. 8. Фактором ризику розвитку полінеоплазій, пов’язаним із генетичними порушеннями, є спадкова схильність до раку в родинах хворих на РМЗ, частка якої становить 2/3 в загальній схильності до раку (генетичний компонент ГК=63,6% при ГК=22,0% в популяції). Внесок інших факторів у розвиток раку в цих групах вдвоє нижче, ніж частка спадкових факторів (36,4% відповідно). 9. Імовірність розвитку ПМЗП достовірно (р<0,05) підвищується при виявленні у родоводах хворих на РМЗ однієї із чотирьох типових родинних ситуацій по агрегації випадків: при виявленні ознак синдрому спадкового РМЗ і РЯ до ВР=1,49, при захворюванні матері пробанда на рак будь-якої локалізації – до ВР=1,19, при раку легені хоча б у однієї із жінок-родичок – до ВР=1,43, при виявленні раку шлунка у 2 і більше родичів обох статей – до ВР=1,21. 10. Фактором ризику розвитку метахронних ПМЗП є застосування в лікуванні попереднього РМЗ хіміотерапіїв режимі CMF, яка достовірно підвищує ризик розвитку пізніх метахронних ПМЗП у хворих, які мають поєднання показаних вище клінічних і спадкових факторів ризику (ВР=1,73; 95% ДІ 0,87 - 2,59). Канцерогенний ефект хіміотерапії підтверджується цитогенетичними порушеннями в лімфоцитах периферичної крові хворих, підданих хіміотерапії з приводу РМЗ (поліплоїдія та асоціації акроцентричних хромосом). 11. Застосування антиестрогенної гормональної терапії (АГТ) достовірно знижує ризик розвитку метахронних полінеоплазій у хворих, які мають поєднання клінічних і спадкових факторів ризику та отримували хіміотерапію за схемою CMF (ВР=0,35; 95% ДІ 0,03 – 0,89). 12. Із методів АГТ медикаментозна антиестрогенна терапія Тамоксифеном має більш виражений захисний ефект, ніж оваріектомія (частота розвитку ПМЗП 2,5% і 11,7% відповідно; відмінності достовірні при p<0,05). Разом з тим, у 83,3±7,1% захворівших на РМЗ в пременопаузі виявлена патологія в яєчниках, що вказує на виправданість оварієктомії у жінок із групи ризику ПМЗП, які активно менструюють. 13. Медіана тривалості життя хворих на синхронні ПМЗП з ураженням молочної залози становить 2,1 роки проти 5,9 років у хворих на солітарний РМЗ відповідних стадій і віку в популяції. Медіана життя пацієнток з метахронними ПМЗП від моменту виявлення першої пухлини в молочній залозі становить 11,0 роки, але знижується з виявленням кожної нової пухлини. 14. Радикальне лікування всіх синхронних полінеоплазій виявилось можливим у 68,3±12,0% хворих. Основним протипоказанням до радикального лікування було їх число при полінеопластичному синдромі, а також поширеність новоутворень, поєднаних з РМЗ. При метахронних полінеоплазіях радикальне лікування вдалося провести у 84,0±4,3% випадків. Основною причиною нерадикального лікування метахронних пухлин у 79,4% є супутня інтеркурентна патологія. 15. Стандартом лікування хворих на синхронні ПМЗП повинно бути максимальне прагнення до одночасного впливу на всі виявлені осередки пухлинного росту. Основним принципом лікування метахронних ПМЗП є прагнення до радикального виліковування всіх полінеоплазій. Методом профілактики є безперечне використання антиестрогенної гормональної терапії в процесі лікування первинного РМЗ в групах ризику. | |