

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи**

**УДК: 618.19-006**

**ПАРМОНОВА ГУЛШАН АБДУКАРИМОВНА**

**РОЛЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ В  
ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ**

**5A510110 – общая онкология**

**Диссертация на соискание степени магистра**

**Научный руководитель,  
Доцент: М.К СУЛТОНКУЛОВА**

**Андижан 2015**

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Факультет – Педиатрический	Студент магистратуры – Пармонова Г.А.
Кафедра – Лучевая диагностика, лучевая терапия, радиология и онкология с курсом фтизиатрии	Научный руководитель – к.м.н., доц., Султонкулова М.К.
Учебный год – 2012-2015	Специальность -Онкология

### АННОТАЦИЯ

Магистерской диссертации на тему:

«Роль профилактических осмотров в диагностике ранних форм рака  
молочной железы»

**Актуальность проблемы:** Из 10 млн. новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу. Если оценивать только женскую популяцию, удельный вес рака молочной железы возрастает до 22%. В промышленно развитых странах удельный вес РМЖ еще выше – 27%. Но РМЖ также наиболее часто встречающаяся опухоль и в развивающихся странах. В 2000 г. РМЖ выявлен у 471 тыс. женщин развивающихся стран, т.е. чаще рака шейки матки (379 тыс.), лидировавшего в предшествующие годы [1, 2]. Более половины случаев РМЖ (579 тыс.) ежегодно регистрируется в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии, где РМЖ возникает у 6% женского населения на протяжении жизни (до 75 лет). Такая же частота этих опухолей в Аргентине и Уругвае. Самая низкая частота РМЖ наблюдается в Африке (южные Сахары) , Юго-Восточной Азии и в Японии, где вероятность заболеть РМЖ составляет одну треть по сравнению с Западом (у 2% женщин на протяжении жизни до 75 лет).

Российская Федерация и страны Центральной и Восточной Европы занимают по частоте РМЖ промежуточное положение. В Российской Федерации ежегодно выявляется около 50 тыс. новых случаев РМЖ [2, 3]. В Узбекистане рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости женщин 7,5 на 100000 населения (18,42%). В возрастной группе 40-55 лет рак молочной железы - основная причина смертности женского населения [12].

**Цель исследования:** Выявление патологии молочной железы в ранних стадиях. Формирование групп повышенного риска возникновения РМЖ.

**Задачи исследования:**

1. Организация онкомаммалогической помощи в центрах для женщин.
2. Выявить патологии молочных желез в ранних стадиях.
3. Организовать раннее излечение предраковых заболеваний молочных желез и сопутствующих заболеваний женщин в целях профилактики рака молочной железы.

**Объект и предмет исследования:**

Предметом исследований служили данные о 355 женщин с патологиями молочных желез, выявленных при профилактических осмотрах и направленных в АООД для дальнейшего обследования. Проведено клинические, лабораторные и инструментальные исследования, а также углублённое изучение гормонального статуса подозреваемых на патологию молочных желез женщин для исключения наличия патологии молочных желез, печени, желез внутренней секреции и репродуктивных органов. Было изучено архивные данные АООД с 2010 по 2014 гг. о больных лечившихся по поводу предраковых заболеваний и ранних форм РМЖ. Исследование основано на клинико-лабораторном обследовании и наблюдении 355 больных женщин, выявленных среди 10000 женщин, проходивших профилактические

медицинские осмотры по выявлению патологии молочных желез и женских репродуктивных органов.

### **Материалы и методы исследование:**

Нами было изучено отчёты о профилактических осмотрах 10000 женщин, жительниц Андижанской области, которым проводились за 2010-2014 гг. профилактические медицинские осмотры по раннему выявлению онкологических патологий молочных желез и репродуктивных органов.

Проведены следующие исследование по выявлению онкологических патологий молочных желез.

1. Клиническое обследование молочных желез;
2. Цитологическое исследование;
3. Рентгенологические исследования;
4. УЗИ.
5. Лабораторные исследования;
6. Морфологические исследования;
7. Исследования других специалистов ( гинеколога, терапевта, эндокринолога, невропатолога).

Обследование молочных желез проводилось хорошо обученными врачами (маммологами) и каждое обследование молочных желез совмещали с обучением и закреплением знаний о самообследовании женщин самим собой.

### **Научная новизна исследования**

Впервые выявлено необходимость профилактических осмотров женского населения с обучающей системой самообследования и повышение онкологической настороженности с целью выявления ранних форм рака молочной железы.

### **Практическая значимость**

Раннее выявление рака значительно повышает шансы для успешного лечения. Раннее выявление рака состоит из двух основных

компонентов – это образование для содействия раннему диагностированию и скрининг. Распознавание возможных признаков рака и принятие незамедлительных мер способствует раннему диагностированию. Повышенная осведомленность в отношении возможных признаков рака среди врачей, медсестер и других поставщиков медицинских услуг, а также среди общего населения может иметь большое значение.

### **Внедрение.**

Результаты работы внедрены в практику АООД и применяется в организации профилактических осмотров женского населения по выявлению патологий молочной железы и репродуктивной системы женщин проживающих в Андижанской области.

### **Структура и объем диссертации.**

Работа изложена на 70 страницах напечатанных в компьютерном тексте, состоит из введения (обзора литературы), главы «Материалы и методы исследования», глава собственных исследований, обсуждений результатов, выводов, библиографии. Указатель литературы включает 40 работ, в том числе 25 отечественных и 15 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 4 диаграммами.

### **Выводы:**

1. Организация целенаправленных профилактических осмотров в районных многопрофильных поликлиниках, позволяет раннего выявления патологии молочных желез и репродуктивных органов женщин. Способствует обучению женщин к самообследованию и раннему обращению к врачебной помощи
2. Профилактические осмотры позволяют выделить группы повышенного риска заболевания молочной железы и репродуктивных органов женщин для дальнейшего целенаправленного обследования и лечения предраковых заболеваний в условиях онкодиспансера. Выявляемость

предраковых заболеваний молочных желез 353 на 10000 осмотренных.

3.Выявление РМЖ в ранних стадиях улучшает отдалённые лечения и прогноз заболевание. Выявляемость РМЖ 2 на 10000 обследованных.

### **Заключение**

В Узбекистане рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости женщин 7,5 на 100000 населения (18,42%). В возрастной группе 40-55 лет рак молочной железы - основная причина смертности женского населения [12].

Изучение распространение рака в Узбекистане было начато еще в 1970г. За последние 15 лет в Узбекистане значительно внимание уделяется причинно-следственным факторам онкологической патологии органов репродуктивной системы у женщин [ 2,12].

Изучая связей между частотой отдельных форм злокачественных опухолей и комплексом краевых особенностей обычаев, привычек медицинской образованности населения , условия труда и быта с позиции влияния цивилизации, урбанизации и внешней среды на распространения РМЖ разработаны некоторые патогенетические факторы риска [ 14].

Разноречивость данных литературы требует более глубокого патогенетического изучения проблем распространения РМЖ в Узбекистане общем и в Андижанской области частности.

Настоящая работа , по сути дела является фрагментом столь большой и важной для здравоохранения Узбекистана научной проблемы по выявлению заболеваемости и методов лечения.

По данным множество авторов , несмотря на коренное улучшение ранней диагностики злокачественных опухолей молочной железы основное количество больных поступают в поздних стадиях патологии, начиная с II - III стадии процесса.

Нами было изучено отчёты о профилактических осмотрах 10 000 женщин, жительниц Андижанской области, которым проводились за 2010-2014 гг. профилактические медицинские осмотры по раннему выявлению онкологических патологий молочных желез и репродуктивных органов. Общее количество обследованных женщин составило 355. 25 пациентки были в возрасте до 30 лет; 41 — 30-34 лет; 36— 35-40 года; 44— 40-44 лет; 76- 45-49 лет ; 68- 50-54 лет; 65- 55-59 лет . Всех исследуемых женщин контингента проводились клинические инструментальные и морфологические исследования. Маммография в основном проводилась женщинам свыше 35 лет, а также проводились дополнительные рентгенологические исследования для подтверждения диагноза. Проведено УЗИ молочной железы у исследуемого контингента 88% : из них у женщин 24,9 % случаев диагностировано узловатая мастопатия; 30,6 % диффузно-фиброзная мастопатия; 15,6 % случаев у женщин выявлено фиброаденомы молочной железы ; 27.1 % ФКМ; 0,6 %(2 случаях) выявили РМЖ отдельно , а также проведено УЗИ в комбинированном варианте . В целях верификации диагноза определенным больным проводилась пункционная биопсия опухоли и цитологическое исследование. Цитологическое и гистологическое исследование материалов проводились в цитологической и гистологической лабораториях АООД. В результате гистологического исследования препаратов полученные способом трепан-биопсии а также операционного материала выяснилось что, диагностировался инфильтрирующий рак – у пациенток 2 (4,65%): цистоаденопапиллома - у 3 больных (7,0%), интраканаликулярная фиброаденома– у 17 (37,5%), периканаликулярная фиброаденома-у 12 (30%) , листовидная фиброаденома – у 1 (2,32 %) случаях. Всем женщинам после установки диагноза было проведено соответствующее лечение. Все, что может быть достигнуто с помощью скрининга, – это более ранняя диагностика

опухолей с хорошим прогнозом, за счет чего и происходит снижение смертности в группе.

Студент магистратуры:

Г.А.Пармонова

Научный руководитель к.м.н.,

доцент:

М.К.Султонкулова



**MINISTRY OF HIGHER AND SECONDARY SPECIALISED  
EDUCATION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

Department - Pediatric	student of Masters degree- Parmonova G .A.
Chair - Beam diagnostics, therapy, radiology and oncology with a course of TB	Supervisor - PhD, Assoc., M.K. Sultonkulova
The academic year - 2012-2015	Specialty- 5A510110 - Oncology

ANNOTATION

Master's thesis on the topic:

**"The role of preventive examinations in the diagnosis of early forms of breast cancer"**

**The urgency of the problem.**

Of the 10 million new cases of malignant tumors of various organs, revealed in the world, 10% came from the mammary gland. If we evaluate only the female population, the proportion of breast cancer increases to 22%. In industrialized countries, the proportion of breast cancer is even higher - 27%. But breast cancer as the most common tumor in developing countries. In 2000, breast cancer was diagnosed in 471 thousand. Women in developing countries, ie, most cervical cancer (379 thousand.), lead in previous years [1, 2]. More than half of the cases of breast cancer (579 thousand.) Recorded annually in North America, Western Europe, Australia and New Zealand, where breast cancer occurs in 6% of the female population over a lifetime (75 years). A similar incidence of these tumors in Argentina and Uruguay. The lowest incidence of breast cancer observed in Africa (south of the Sahara), Southeast Asia and Japan, where the probability to be ill with breast cancer accounts for one-third compared to the

West (2% of women throughout the life of up to 75 years). The Russian Federation and the countries of Central and Eastern Europe, the frequency of breast cancer occupy an intermediate position. In the Russian Federation each year revealed about 50 thousand. New cases of breast cancer [2, 3]. In Uzbekistan, the breast cancer holds the first place in the structure of morbidity of women of 7.5 per 100,000 population (18.42%). In the age group 40-55 years, breast cancer - the main cause of death in the female population [12].

**The purpose of the study:**

1. Identification of breast pathology in the early stages.
2. Formation of the groups at high risk of breast cancer.

**Objectives of the study:**

1. Organization onkomammological assistance centers for women.
2. Identify breast pathology in the early stages.
3. Arrange the early recovery of precancerous breast disease and associated diseases in women for the prevention of breast cancer.

**The object and subject of study:**

The subject of the study were data on 355 women with breast abnormalities detected during routine inspections and sent to AOOD for further examination. A clinical, laboratory and instrumental studies, as well as in-depth study of the hormonal status of suspected pathology of mammary glands of women to exclude the presence of pathology of mammary glands, liver, endocrine glands and reproductive organs. Archived data AOOD from 2010 to 2014. of patients treated for precancerous lesions and early forms of breast cancer. The study is based on clinical and laboratory examination and observation of 355 women patients detected among 10,000 women undergo preventive medical examinations to detect breast pathology, and female reproductive organs.

**Materials and Methods:**

We have studied the reports of the preventive examinations 10 000 women, residents of Andijan region, which were carried out over 2010-2014. preventive medical examinations for early detection of cancer pathology of breast and

reproductive organs.

We conducted the following study to identify a breast cancer.

1. Clinical breast examination;
2. cytology;
3. X-ray examinations;
4. US.
5. Laboratory investigations;
6. Morphological studies;
7. Studies of other specialists (gynecologist, internist, endocrinologist, neurologist).

Breast examination performed by well-trained doctors (mammology) and each breast examination combined with training and validation of knowledge of MSU women themselves.

#### **Scientific novelty of research**

The first identified the need for routine inspections of the female population with a learning system self-examination and improvement of the oncological alertness with aim of detecting early forms of breast cancer.

#### **The practical significance**

Early detection of cancer greatly increases the chances for successful treatment. Early detection of cancer is made up of two main components - is education to promote early diagnosis and screening. Recognition of the possible signs of cancer and immediate promotes early diagnosis. Increased awareness of the possible signs of cancer among physicians, nurses and other health care providers, as well as in the general population may be important.

#### **Introduction.**

The results put into practice AOOD and applied in the organization of preventive examinations of the female population to identify abnormalities of the breast and reproductive system of women living in the Andijan region.

#### **The structure and scope of the thesis.**

The work is presented on 0 pages of printed text into computer, it consists of an

introduction (review), the head of "Materials and Methods", the head of its own research, the results of the discussions, conclusions, a bibliography. Index of literature includes 40 works, including 25 domestic and 15 foreign authors. The work is illustrated with 10 tables and charts 4.

Findings:

1. Organization of targeted preventive examinations in regional multidisciplinary clinics, pathology allows early detection of breast and reproductive organs of women. It promotes training of women to self-examination and early treatment needed for medical care
2. Prophylactic examinations allow groups to allocate increased risk of breast and reproductive organs of women targeted for further examination and treatment of precancerous diseases in Oncology Center. The detection of precancerous breast diseases 353 to 10,000 examined.
3. Vyyavlenie breast cancer in the early stages of treatment and improves the remote prognosis. The detection of breast cancer 2 per 10,000 patients.

### **Closing**

In Uzbekistan, the breast cancer holds the first place in the structure of morbidity of women of 7.5 per 100,000 population (18.42%). In the age group 40-55 years, breast cancer - the main cause of death in the female population [12].

The study of the spread of cancer in Uzbekistan was launched back in 1970. Over the past 15 years in Uzbekistan is much attention to causal factors of cancer pathology of the reproductive system in women [2.12]. By studying the relationships between the frequency of certain forms of cancer and complex boundary singularities customs, habits medical education of the population, living and working conditions from the perspective of the influence of civilization, urbanization and environment for the spread of breast cancer developed some pathogenetic risk factors [14]. Contradictory literature data requires more in-depth study of the problems of pathogenic spread of breast cancer in general and Uzbekistan in Andijan region particularly. This work is

essentially a fragment of such a large and important public health problems in Uzbekistan research to identify diseases and treatments. According to a lot of authors, in spite of the radical improvement of early diagnosis of malignant breast tumors major number of patients come in the later stages of disease, since II - III stage of the process. We have studied the reports of the preventive examinations 10 000 women, residents of Andijan region, which were carried out over 2010-2014. preventive medical examinations for early detection of cancer pathology of breast and reproductive organs. The total number of women surveyed was 355. 25 patients were under the age of 30 years; 41 - 30-34, 36-35-40 years; 44- 40-44 years, 45-49 years, 76-, 68- 50-54; 65- 55-59. All the women studied contingent carried out clinical instrumental and morphological studies. Mammography is mainly carried out by women over 35 years, as well as additional X-ray examinations to confirm the diagnosis. A breast ultrasound in 88% of the studied contingent: are women 24.9% of cases diagnosed as nodular breast disease; 30.6% of diffuse fibrous breast; 15.6% of women revealed fibroadenoma of the breast; 27.1% PPW; 0.6% (2 cases) revealed breast cancer separately, as well as ultrasound performed in a combined form. In order to verify the diagnosis of certain patients underwent needle biopsy of the tumor and cytological issledo-vanie. Cytological and histological study materials held in cytological and histological labs AOOD. As a result of histological examination of drugs produced by the process trephine BIOS and operating material revealed that the cancer was diagnosed infiltrative - 2 patients (4.65%) tsistoadenopapilloma - in 3 patients (7.0%), intrakanalikulyarnaya fibroadenoma- in 17 (37 , 5%), fibroadenoma perikanalikulyarnaya-12 (30%), fibroadenoma of the leaf - in 1 (2.32%) cases. All women after the diagnosis were treated appropriately.

Student of Masters degree-  
Supervisor of MD,  
Associate Professor:

G.A.Parmonova

M.K.Sultonkulova

АННОТАЦИЯ.....	2
<b>Оглавление</b>	
ВВЕДЕНИЕ.....	16
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	23
1.1 Особенности распространенности рака молочной железы.....	23
1.2 Проблемы ранней диагностики рака молочной железы .....	27
1.3 Скрининг – метод выявления раннего рака.....	32
1.3.1 Маммография.....	34
1.3.2 Самообследование молочной железы.....	36
1.3.3 Генетическое обследование.....	41
Заключение к I главе.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	50
2.1 Общая характеристика исследуемых материалов .....	50
2.2 Клинические методы исследования.....	52
2.3 Инструментальные методы исследования.....	54
2.4 Морфологические методы исследования.....	58
Заключение к II главе.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ....	65
3.1. Анализ клинических исследований .....	65
3.2 Результаты инструментальных исследований.....	71
3.3 Результаты морфологических исследований.....	73
Заключение к III главе.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	83

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РМЖ – рак молочной железы

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

АООД – Андижанский Областной Онкологический Диспансер

КОМЖ – Клиническое обследование молочной железы

МАИР – Международное агентство по изучению рака

ПХТ – полихимиотерапия

ТГТ – телегамматерапия

РМЭ – радикальная мастэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЗН- ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы:** Из 10 млн новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу. Если оценивать только женскую популяцию, удельный вес рака молочной железы возрастает до 22%. В промышленно развитых странах удельный вес РМЖ еще выше – 27%. Но РМЖ также наиболее часто встречающаяся опухоль и в развивающихся странах. В 2000 г. РМЖ выявлен у 471 тыс. женщин развивающихся стран, т.е. чаще рака шейки матки (379 тыс.), лидировавшего в предшествующие годы [1, 2]. Более половины случаев РМЖ (579 тыс.) ежегодно регистрируется в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии, где РМЖ возникает у 6% женского населения на протяжении жизни (до 75 лет). Такая же частота этих опухолей в Аргентине и Уругвае. Самая низкая частота РМЖ наблюдается в Африке (южнее Сахары), Юго-Восточной Азии и в Японии, где вероятность заболеть РМЖ составляет одну треть по сравнению с Западом (у 2% женщин на протяжении жизни до 75 лет). Российская Федерация и страны Центральной и Восточной Европы занимают по частоте РМЖ промежуточное положение. В Российской Федерации ежегодно выявляется около 50 тыс. новых случаев РМЖ [2, 3].

**Цель исследования:** Выявление патологии молочной железы в ранней стадии и формирование групп повышенного риска возникновения РМЖ.

**Задачи исследования:**

1. Организация онкомамологической помощи в центрах для женщин.
2. Выявить патологии молочных желез в ранних стадиях.
3. Организовать раннее излечение предраковых заболеваний молочных желез и сопутствующих заболеваний женщин в целях профилактики рака молочной железы.

**Объект и предмет исследования:**

Предметом исследований служили данные 355 о женщинах с патологиями молочных желез, выявленных при профилактических



осмотрах и направленных в АООД для дальнейшего обследования. Проведено клинические, лабораторные и инструментальные исследования, а также углублённое изучение гормонального статуса подозреваемых на патологию молочных желез женщин для исключения наличия патологии молочных желез, печени, желез внутренней секреции и репродуктивных органов. Было изучено архивные данные АООД с 2010 по 2014 гг. о больных лечившихся по поводу предраковых заболеваний и ранних форм РМЖ. Исследование основано на клинико-лабораторном обследовании и наблюдении 355 больных женщин, выявленных среди 10000 женщин, проходивших профилактические медицинские осмотры по выявлению патологии молочных желез и женских репродуктивных органов.

#### **Материалы и методы исследование:**

Нами было изучено отчёты о профилактических осмотрах 10 000 женщин, жительниц Андижанской области, которым проводились за 2010-2014 гг. профилактические медицинские осмотры по раннему выявлению онкологических патологий молочных желез и репродуктивных органов.

Проведены следующие исследование по выявлению онкологических патологий молочных желез.

1. Клиническое обследование молочных желез;
2. Цитологическое исследование;
3. Рентгенологические исследования;
4. УЗИ.
5. Лабораторные исследования;
6. Морфологические исследования;
7. Исследования других специалистов ( гинеколога, терапевта, эндокринолога, невропатолога).

Обследование молочных желез проводилось хорошо обученными врачами (маммологами) и каждое обследование молочных желез

совмещали с обучением и закреплением знаний о само обследовании женщин самим собой.

### **Краткий обзор литературы:**

Анализ литературных источников показал рост заболеваемости раком молочной железы в странах СНГ, Европы, США и Канаде. Это свидетельствует о том, что проблема ранней диагностики заболевания весьма актуальна. Однако до сих пор не ясно, что является альтернативой маммографии, какова роль клинического обследования и само обследования молочных желез в снижении запущенности и смертности от рака этой локализации[12,29,34].

Для полноценной работы онкологам нужна обратная связь - наблюдение за судьбой пролеченных больных. Необходим сбор специализированной информации в канцер-регистре, который дает возможность оценивать ситуацию по многим параметрам, а не только по общей статистике заболеваемости и смертности в стране. Только так можно достоверно оценить эффективность всей системы в целом. Главным критерием эффективности в онкологии является снижение смертности среди пациентов. Пока по раку молочной железы этого не происходит. К сожалению, создание полноценной системы скрининга – мероприятие крайне дорогостоящее. Эксперты международного агентства по изучению рака (МАИР) попытались вычислить приблизительный размер затрат: получились, что только на первый год проекта необходимо около 5 миллиардов рублей. К тому же, первые результаты (снижение смертности) появятся через пять-семь лет.

В современных условиях реальным путем успешного излечения и снижения смертности от рака молочной железы является улучшение ранней диагностики [6, 7]. Среди методов диагностики рака молочной железы, используемых для скрининга этого заболевания, наиболее значимыми считаются маммографический, клиническое обследование и самообследование молочных желез [3, 4].

### **Научная новизна исследования**

Впервые выявлено необходимость профилактических осмотров женского населения с обучающей системой самообследования и повышение онкологической настороженности с целью выявления ранних форм рака молочной железы

### **Практическая значимость**

Раннее выявление рака значительно повышает шансы для успешного лечения. Раннее выявление рака состоит из двух основных компонентов – это образование для содействия раннему диагностированию и скрининг. Распознавание возможных признаков рака и принятие незамедлительных мер способствует раннему диагностированию. Повышенная осведомленность в отношении возможных признаков рака среди врачей, медсестер и других поставщиков медицинских услуг, а также среди общего населения может иметь большое значение.

### **Внедрение.**

Результаты работы внедрены в практику АООД и применяется в организации профилактических осмотров женского населения по выявлению патологий молочной железы и репродуктивной системы женщин проживающих в Андижанской области.

### **Структура и объем диссертации.**

Работа изложена на 88 страницах напечатанных в компьютерном тексте, состоит из введения (обзора литературы), главы «Материалы и методы исследования», глава собственных исследований, обсуждений результатов, выводов, библиографии. Указатель литературы включает 40 работ, в том числе 25 отечественных и 15 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 4 диаграммами.

### **Выводы:**

3. Организация целенаправленных профилактических осмотров в районных многопрофильных поликлиниках, позволяет раннего

выявления патологии молочных желез и репродуктивных органов женщин. Способствует обучению женщин к самообследованию и раннему обращению к врачебной помощи

4. Профилактические осмотры позволяют выделить групп повышенного риска заболевания молочной железы и репродуктивных органов женщин для дальнейшего целенаправленного обследования и лечения предраковых заболеваний в условиях онкодиспансера. Выявляемость предраковых заболеваний молочных желез 353 на 10000 осмотренных.

3.Выявление РМЖ в ранних стадиях улучшает отдалённые лечения и прогноз заболевание. Выявляемость РМЖ 2 на 10000 обследованных.

### **Заключение**

В Узбекистане рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости женщин 7,5 на 100000 населения (18,42%). В возрастной группе 40-55 лет рак молочной железы - основная причина смертности женского населения [12].

Изучение распространение рака в Узбекистане было начато еще в 1970г. За последние 15 лет в Узбекистане значительно внимание уделяется причинно-следственным факторам онкологической патологии органов репродуктивной системы у женщин [ 2,12].

Изучая связей между частотой отдельных форм злокачественных опухолей и комплексом краевых особенностей обычаев, привычек медицинской образованности населения , условия труда и быта с позиции влияния цивилизации, урбанизации и внешней среды на распространения РМЖ разработаны некоторые патогенетические факторы риска [ 14].

Разноречивость данных литературы требует более глубокого патогенетического изучения проблем распространения РМЖ в Узбекистане общем и в Андижанской области частности.

Настоящая работа , по сути дела является фрагментом столь большой и важной для здравоохранения Узбекистана научной проблемы по выявлению заболеваемости и методов лечения.

По данным множество авторов , несмотря на коренное улучшение ранней диагностики злокачественных опухолей молочной железы основное количество больных поступают в поздних стадиях патологии, начиная с II - III стадии процесса.

Нами было изучено отчёты о профилактических осмотрах 10 000 женщин, жительниц Андижанской области, которым проводились за 2010-2014 гг. профилактические медицинские осмотры по раннему выявлению онкологических патологий молочных желез и репродуктивных органов. Общее количество обследованных женщин составило 355. 25 пациентки были в возрасте до 30 лет; 41 — 30-34 лет; 36— 35-40 года; 44— 40-44 лет; 76- 45-49 лет ; 68- 50-54 лет; 65- 55-59 лет . Всех исследуемых женщин контингента проводились клинические инструментальные и морфологические исследования. Маммография в основном проводилась женщинам свыше 35 лет, а также проводились дополнительные рентгенологические исследования для подтверждения диагноза. Проведено УЗИ молочной железы у исследуемого контингента 88% : из них у женщин 24,9 % случаев диагностировано узловая мастопатия; 30,6 % диффузно-фиброзная мастопатия; 15,6 % случаев у женщин выявлено фиброаденомы молочной железы ; 27.1 % ФКМ; 0,6 %(2 случаях) выявили РМЖ отдельно , а также проведено УЗИ в комбинированном варианте . В целях верификации диагноза определенным больным проводилась пункционная биопсия опухоли и цитологическое исследование. Цитологическое и гистологическое исследовании материалов проводились в цитологической и

гистологической лабораториях АООД. В результате гистологического исследования препаратов полученные способом трепан-биопсии а также операционного материала выяснилось что, диагностировался инфильтрирующий рак – у пациенток 2 (4,65%): цистоаденопапиллома - у 3 больных (7,0%), интраканаликулярная фиброаденома– у 17 (37,5%), периканаликулярная фиброаденома-у 12 (30%) , листовидная фиброаденома – у 1 (2,32 %) случаях. Всем женщинам после установки диагноза было проведено соответствующее лечение. Все, что может быть достигнуто с помощью скрининга, – это более ранняя диагностика опухолей с хорошим прогнозом, за счет чего и происходит снижение смертности в группе.

Студент магистратуры:

Г.А.Пармонова

Научный руководитель к.м.н.,

доцент:

М.К.Султонкулова

# ГЛАВА I. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 1.1. Особенности распространенности рака молочной железы

В структуре онкологических заболеваний женского населения в большинстве развитых стран мира, рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место и имеет тенденцию к неуклонному росту, причем болеют женщины в наиболее работоспособном возрасте. Быстрый рост числа случаев рака молочной железы наблюдается во всех регионах мира. Отмечается увеличение количество больных за последние двадцатилетия в странах Латинской Америки и в Африке, где несколько десятилетий назад это заболевание встречалось крайне редко. То же происходит и в России и странах Запада [7,19].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 1 млн. новых случаев РМЖ. Но уже в 2010 году аналитики прогнозировали рост заболеваемости РМЖ до 1,45 млн. новых случаев. Нельзя не отметить и рост смертности от РМЖ. По данным различных учреждений у вновь выявленных больных около 35% имеют III–IV стадии. Отдаленные метастазы возникают у 50% больных РМЖ, медиана выживаемости больных с метастатическим РМЖ составляет 24–36 месяцев, и только 15% живут более 5 лет [17].

Из 10 млн. новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу. Если оценивать только женскую популяцию, удельный вес рака молочной железы возрастает до 22%. В промышленно развитых странах удельный вес РМЖ еще выше – 27%. Но РМЖ также наиболее часто встречающаяся опухоль и в развивающихся странах. В 2000 г. РМЖ выявлен у 471 тыс. женщин развивающихся стран, т.е. чаще рака шейки матки (379 тыс.), лидировавшего в предшествующие годы [1, 2]. Более половины случаев

РМЖ (579 тыс.) ежегодно регистрируется в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии, где РМЖ возникает у 6% женского населения на протяжении жизни (до 75 лет). Такая же частота этих опухолей в Аргентине и Уругвае. Самая низкая частота РМЖ наблюдается в Африке (южнее Сахары), Юго-Восточной Азии и в Японии, где вероятность заболеть РМЖ составляет одну треть общей онкологической заболеваемости по сравнению с Западом (у 2% женщин на протяжении жизни до 75 лет). Российская Федерация и страны Центральной и Восточной Европы занимают по частоте РМЖ промежуточное положение. В Российской Федерации ежегодно выявляется около 50 тыс. новых случаев РМЖ [2, 3].

И в нашей стране последние десять лет заболеваемость повысилась на 4 раза. Ежегодно в Узбекистане регистрируется более 1000 женщины с впервые установленным диагнозом рака молочной железы, у 56% из них отмечаются III-IV стадии опухолевого процесса. В Узбекистане РМЖ составляет 24,4% от общего количества больных с злокачественными новообразованиями. По данным Д.А.Косимова и С.Н.Наврұзова (2008) заболеваемость раком молочной железы в западной зоне Узбекистана – 3,3%, в восточной зоне – 3,0%, в центральной зоне – 3,5%. Частота злокачественных новообразований среди городских жителей почти 2,5 раза выше, чем сельских жителей.

По статистическим данным Андижанского областного онкологического диспансера за 2012-2014гг., в Андижанской области рак молочной железы занимает первое место в заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин – 21,1%. Если в 2009 году выявлена 148 новых случаев рака молочной железы, а в 2010, 2011 годах число больных взятых на учет возросло до 168, 210 случаев соответственно и, за последние 10 лет, не имеет тенденции к снижению (8,2; 7; 9 новых случаев на 100000 женского населения за 2009, 2010, 2011



г.г. соответственно). В I-II стадии рак был выявлен у 56,3%, в III стадии – у 34,1%, в IV стадии – у 9,6% пациенток.

До 1990х годов наблюдался рост заболеваемости и смертности как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Далее, по мере внедрения маммографического скрининга и улучшения прогноза выявленных случаев РМЖ в экономически развитых странах Запада, произошли значительные изменения этих показателей, с замедлением, а затем и снижением показателей смертности (IARC, 2006). В странах Восточной Европы и Латинской Америки, наоборот, продолжился рост заболеваемости и смертности [7].

Причины роста заболеваемости раком молочной железы изучены достаточно хорошо. Главную роль здесь играют внешние факторы, особенности современной цивилизации. Это, в частности, так называемый западный стиль питания, избыток жирной пищи, переедание и, как следствие, растущее число людей с избыточным весом. Известно, что отложения жировой ткани в организме способствует росту уровня гормонов, провоцирующих опухоли молочной железы и матки. Вторая причина – позднее вступление в брак. Современная женщина стремится сначала получить образование и хорошую работу, сделать карьеру и откладывает брак и рождение детей. У женщин, впервые родивших в 18 лет, риск развития рака молочной железы в три раза меньше, чем у тех, кто рождает первого ребенка после 30. Первые роды в таком возрасте связаны даже с большим риском рака, чем отсутствие родов вообще.

Дополнительному росту злокачественных новообразований способствуют изменения в физиологии современных женщин. Еще 60 лет назад средний возраст “включения” менструальной функции приходился на 16 лет, а ее прекращение наступало приблизительно в 42-44 года. Причем на этот относительно короткий период приходилось 5-10 родов. Сейчас же месячные циклы начинаются у 11-летних девочек и продолжаются до 52-55 лет. Соответственно, период воздействия половых

гормонов значительно увеличился, а предопределенная природой функция деторождения и лактации

и не выполняется. Все это увеличивает вероятность злокачественных новообразований тканей молочной железы.

С повышенным риском рака молочной железы связано и применение заместительной гормональной терапии для коррекции нежелательных последствий менопаузы. Это влияние доказано исследованиями на большой популяции пациенток в США и других странах. Аналогичные опасения высказывались в отношении гормональной контрацепции, однако они не подтвердились: повышение риска было установлено только для женщин, которые долгое время (8-10 лет) использовали гормональные контрацептивы для предотвращения первой беременности.

Наконец, стоит сказать о генетических факторах риска. Хорошо известны гены BRCA1 и BRCA2, ряд вариантов которых связан с наследственными формами рака, которые развиваются в молодом возрасте. Распространенность этих генов варьирует у различных народов. Например, у представителей евреев-ашкенази обусловленные генами формы рака молочной железы обнаруживаются у 10 процентов заболевших. В нашей стране распространена особая, “славянская” форма гена BRCA1, с которой связано около 5 процентов выявленных случаев заболевания. Для остальных 95 процентов случаев рака молочной железы никакого отношения к известным генетическим нарушениям не прослеживается.

В течение последних лет за рубежом было несколько масштабных клинических исследований, посвященных химиопрофилактике рака молочной железы у женщин из групп высокого риска (с наследственной предрасположенностью к заболеванию, либо с выявленными предопухолевыми процессами). Сейчас наиболее перспективным направлением является профилактическое применение ингибиторов ароматазы. Эти препараты подавляют синтез эстрогенов, избыток которых провоцирует образование опухолей. Предварительные результаты

международных многоцентровых исследований, в которых участвует и наш институт, дает обнадеживающие результаты. Тем не менее, методики, которые позволили бы предотвратить развитие опухолей, пока находятся на стадии клинических экспериментов, так что эффективных средств контроля заболеваемости раком молочной железы у врачей все еще нет.

В США и старых странах Евросоюза смертность от рака молочной железы значительно сократилась после внедрения программ тотального маммографического скрининга для женщин в возрасте 50-70 лет. Это программа превентивного обследования здоровых женщин с целью обнаружить злокачественные опухоли на ранних стадиях развития. Раннее выявление позволяет излечивать заболевание с помощью органосохраняющих операций, как правило без химиотерапии и других системных методов воздействия. Такой подход не только повышает выживаемость пациенток, но и – что немаловажно – дает возможность сохранить столь важный для женщины орган без ущерба для эстетической функции. Если бы аналогичная программа заработала в России, это позволило бы в течение пяти-семи лет снизить смертность от рака молочной железы на 20-30 процентов.

Смертность от РМЖ продолжает увеличиваться в абсолютных и стандартизованных показателях, составляя от заболеваемости, в то время как в большинстве стран ЕЭС и Северной Америки имеется тенденция к снижению смертности от РМЖ, где она составляет уже 1/3 от показателя заболеваемости. Выявляемость заболевания на профосмотрах в нашей стране остается низкой, не превышая 18%, а показатель запущенности (это больные III и IV стадиями), который является ведущим критерием качества диагностики, напротив, высоким - около 40 %. Отсюда высокие показатели смертности от РМЖ: летальность на первом году с момента установления диагноза равна почти 13% [19,32,44,50].

## **1.2. Проблемы ранней диагностики рака молочной железы**

Очевидно, что результаты лечения лучше при ранних стадиях заболевания, поэтому необходимы мероприятия, направленные на снижения количества запущенных форм РМЖ. Основными причинами запущенности являются несвоевременное обращение больных за медицинской помощью (41%), недостаточная онкологическая квалификация врачей (39%) и скрытое течение заболевания (20%) [11].

Современная онкология выделяет четыре основных направлений снижения смертности от РМЖ:

1. *фундаментальные исследования*: изучение патогенеза, механизмов метастазирования, генной инженерии и др. могут обеспечить принципиально новые пути лечения и профилактики РМЖ. Однако в настоящее время имеется большой разрыв между достижениями теоретической и экспериментальной биологии с практической онкологией.
2. *совершенствование методов специального лечения*: раннее выявление РМЖ создает прочную основу для выполнения органосохраняющих операций в т.е. с определением сторожевого лимфоузла в комбинации с современной лучевой терапией. Огромным потенциалом обладает лекарственная терапия. Большинство больных получают и будут получать комбинированное местное и системное лечение. Перспективны различные варианты биотерапии, прежде всего генотерапии.
3. *первичная профилактика*, которая в идеале должна снизить заболеваемость, делает только первые практические шаги пока за счет реализации антиэстрогенного эффекта. Возможности ее пока ограничены.
4. *ранняя диагностика*. Общепринятого клинического определения ранних стадий РМЖ до сих пор нет. Это понятие относительное и определяется уровнем диагностических возможностей.

Мы придерживаемся точки зрения, что ранний РМЖ - это преинвазивный (неинфильтрирующий) внутрипротоковый и

внутридольковый рак, а также "микроинвазивный" рак с очагами начинающейся инвазии (Tis,T1mic,a,b,c,NoMo), который на сегодняшний день составляет 10-12%. К сожалению, "минимальный" рак это не всегда ранний РМЖ.

При раннем РМЖ можно вылечить большинство больных (хотя у 10-15% больных этой стадии в последующем будут выявлены метастазы). Тем не менее, на выявление опухоли размером 1 см<sup>3</sup> и менее мы должны ориентировать практических врачей (ориентировать онко-рентгено-маммологическую службу на поиски только рака *in situ* является преждевременным и не реальным). На сегодняшний день показатели ранней диагностики по стране явно неудовлетворительные. Очевидно, что реальные успехи в лечении и снижении смертности от РМЖ на сегодняшний день в основном определяются удельным весом ранних стадий РМЖ. В связи с этим основные усилия должны быть направлены на разработку и оптимизацию форм и методов ранней диагностики РМЖ.

*Теоретические предпосылки возможностей ранней диагностики.* Согласно известной модели период "естественной истории роста" РМЖ (Schwartz J.,1961) - это время от появления гипотетической "первой" раковой клетки до смерти больной. Опухоль достигает размеров 1 см<sup>3</sup> через 30 удвоений, т.е. за период от 2 до 18 лет в зависимости от времени удвоения (ВУ) опухоли. Темпы роста и метастазирования опухоли определяют важнейшую особенность "естественной истории" заболевания. РМЖ является гетерогенным заболеванием, проявляющимся по многим параметрам, что клинически выражается в высоко агрессивном или относительно доброкачественном течении болезни. Стремительно и быстрорастущие раки с коротким ВУ, как правило, редко обнаруживаются на маммограммах, выполняемых при скрининге с интервалом 1-2 года, и их называют "интервальными". Эти опухоли, в основном, рано метастазируют, эти раки клинически бывают "ранними", а биологически - "поздними". Эти опухоли полностью подтверждают теорию Фишера о том,

что РМЖ - первично диссеминированный опухолевый процесс. Опухоли с большим ВУ, медленно растущие, (высокодифференцированные, диплоидные) преимущественно выявляются при маммографическом скрининге. Наша задача - прервать "естественную историю" опухоли, и чем раньше мы это сделаем, тем больше шансов на успех.

Согласно клинической классификации РМЖ можно ожидать успехов в ранней диагностике только при узловых формах и раке Педжета.

1. Формирование групп повышенного риска развития спорадического РМЖ (фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) с атипической пролиферацией эпителия). Интерес онкологов к различным формам ФКБ (мастопатии) и доброкачественным опухолям молочной железы объясняется как интерес к заболеваниям, на фоне которых может развиваться злокачественный процесс. У больных с ФКБ с атипической пролиферацией эпителия частота возникновения РМЖ в 25-30 раз выше, чем в общей популяции. Это группа повышенного риска. Однако эта многотысячная группа пациенток в большинстве своем выпадает из поля зрения онкологических учреждений. По существу многомиллионная армия женщин с ФКБ оказалась без внимания медработников, только с середины 90-х годов этими больными стали активно заниматься маммологи (врачебная специальность, которая существует де факто, а не юридически?). Научная работа по этим направлениям практически не ведется, а она открывает огромные перспективы ранней диагностики РМЖ. Врачи-онкологи должны поменять взгляды на ФКБ как не относящуюся к онкологии.

2. Выявление лиц с генетической предрасположенностью развития РМЖ (BRCA положительные - риск развития 80-90%). Фундаментальными работами в генетике и молекулярной биологии показано, что РМЖ - болезнь генома. В стране налажена методика определения мутаций генов BRCA, создан обширный банк данных (успехи генетики открывают перспективы не только для ранней диагностики, но и лечения и профилактики РМЖ).

3. Открыты сети маммологических кабинетов, отделения в онкологических диспансерах и онкологических научных центрах. С начала 90-х гг. в стране стала активно формироваться новая отрасль клинической медицины - маммология.

4. Создание выездных комплексных маммологических групп является одной из форм реализации ранней диагностики РМЖ, путем приближения специализированной онко-маммологической помощи женскому населению районов, удаленных от профильных медицинских учреждений. Кроме того, низкая информированность населения, недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети являются основанием для создания и работы выездных маммологических групп в составе врача маммолога, онкогинеколога, специалиста ультразвуковой диагностики, цитолога, регистратора. Прием пациентов ведется на базе поликлиники или женской консультации.

Маммография (МГ) является обязательным условием эффективной работы. Выявления контингента женщин с подозрением на опухоли молочной железы ставит необходимость рентгенологического и морфологического подтверждения диагноза, для чего эту группу женщин направляются в онкологические диспансера для дальнейшего специфического исследования. При выездной форме работы количество выявленных больных с начальными стадиями злокачественных опухолей возрастает по сравнению с приемом больных по обращаемости. Форма активного выявления раннего РМЖ оправдывает поставленные цели .

5. Формирование региональной программ скрининга, диспансеризации женского населения (МГ скрининг, УЗИ, маммография, врачебный осмотр, самообследование и т.д.). Мировой опыт экономически развитых стран Европы, Америки показывает, что эффективные программы скрининга практически здорового населения с целью выявления скрыто протекающего заболевания позволяют выявить РМЖ на ранней стадии,

что при современном специальном лечении способствует увеличению продолжительности жизни больной и позволяет снизить смертность на 25-30%. Скрининговые программы трудоемки, сложны в организационном и экономическом отношении. Диагностические методы скрининга должны быть безопасны, просты, недороги, высоко чувствительны и специфичны.

### 1.3. Скрининг – метод выявления раннего рака

В современных условиях реальным путем успешного излечения и снижения смертности от рака молочной железы является улучшение ранней диагностики [6, 7]. Среди методов диагностики рака молочной железы, используемых для скрининга этого заболевания, наиболее значимыми считаются клиническое обследование, инструментальные (УЗИ, маммография) обследования и само обследование молочных желез [3, 4].

Скрининг – это целенаправленное обследование населения определённого региона, с целью обнаружения злокачественных новообразований в начальных стадиях. Скрининг женского населения ставит цель выявить злокачественные новообразования репродуктивных органов и молочной железы.

Методы скрининга:

- самообследование молочных желёз
- обследование молочных желёз у врача
- маммография
- генетические исследования

Раннее выявление рака значительно повышает шансы для успешного лечения. Раннее выявление рака состоит из двух основных компонентов – это образование для содействия раннему диагностированию и скрининг.

Распознавание возможных признаков рака и принятие незамедлительных мер способствует раннему диагностированию. Повышенная осведомленность в отношении возможных признаков рака



среди врачей, медсестер и других поставщиков медицинских услуг, а также среди общего населения может иметь большое значение. Некоторые ранние признаки рака включают припухлости, незаживающие язвы, аномальные кровотечения, устойчивые расстройства пищеварения и хроническую хрипоту. Раннее диагностирование особенно важно в случае раковых заболеваний молочной железы, шейки матки, полости рта, гортани, толстой и прямой кишки, а также кожи.

Скрининг подразумевает использование простых тестов среди здорового населения для выявления людей, у которых болезнь уже развилась, но симптомы еще не проявляются. Примеры включают скрининг на рак молочной железы с использованием маммографии и скрининг на рак шейки матки с использованием методов цитологического скрининга, включая мазки из шейки матки по Папаниколау. Программы скрининга следует проводить лишь при наличии следующих условий: эффективность программ продемонстрирована, ресурсы (персонал, оборудование и др.) достаточны для охвата практически всей целевой группы, имеются средства и оборудование для подтверждения диагноза, лечения и последующего наблюдения за людьми с аномальными результатами, и болезнь довольно широко распространена, что оправдывает усилия и стоимость скрининга.

Обязательным элементом тотального скрининга является массовая пропаганда. На 100 тысяч проведенных обследований в худшем случае приходится 100 случаев выявленного рака. Это означает, что у абсолютного большинства женщин, которые десятилетиями проходят скрининг, заболевание обнаружено не будет. При этом известно, что при участии в скрининге менее чем 60 процентов подлежащих обследованиям женщин статистически значимых результатов он не приносит.

На основе имеющихся данных проведение массового скрининга населения может быть рекомендовано лишь в отношении рака молочной железы и шейки матки с использованием маммографии и цитологии в странах, имеющих ресурсы для широкого охвата населения. В настоящее время проводится ряд исследований, оценивающих низкочастотные подходы к скринингу, которые можно осуществлять и поддерживать в условиях недостаточных ресурсов. Так, например, в ближайшем будущем эффективным методом скрининга на рак шейки матки может стать визуальная проверка с использованием уксусной кислоты. Необходимы дополнительные исследования для оценки альтернативных по отношению к маммографии низкочастотных методов скрининга, таких как клиническое обследование молочных желез.

### **1.3.1. Клиническое обследование.**

Под клиническим обследованием понимают обследование врачом молочных желез и зон регионарного лимфооттока. По мнению I. Jatoi, скрининг молочных желез с использованием клинического обследования повышает чувствительность маммографического скрининга и более эффективен в выявлении опухолей у молодых женщин. Влияние его на смертность от рака молочной железы не известно [28, 29].

В канадском исследовании CNBSS I с помощью клинического обследования молочных желез выявлено 59% всех опухолей. Из них 32% обнаружено им отдельно и 27% – в сочетании с маммографией. В CNBSS II 44% опухолей диагностировано с помощью клинического обследования молочных желез, из них 18% — только им, а 26% – совместно с маммографией [41].

Как и в исследовании HIP, результаты CNBSS показали, что скрининг клиническим обследованием молочных желез эффективен в выявлении опухолей у более молодых женщин. Этот скрининг имеет более высокую чувствительность у женщин в возрасте 40—49 лет, чем у старших, тогда как обратное верно для маммографического скрининга.

Y. Shen и M. Zelen определили чувствительность обоих видов скрининга (маммографии и клинического обследования) молочных желез в HIP, Эдинбургском, CNBSS I и II исследованиях [39]. Чувствительность маммографии и КОМЖ составила соответственно 39% и 47% в HIP исследовании, 63% и 40% — в Эдинбургском, 61% и 59% — в CNBSS I (женщины в возрасте 40—49 лет), 66% и 39% — в CNBSS II (женщины в возрасте 50—59 лет). Авторы сделали вывод, что в этих исследованиях оба метода (маммографический и скрининг КОМЖ) сопоставимы по важности при раннем выявлении рака молочной железы. Другие авторы [19, 24, 34] отмечают также, что чувствительность маммографического скрининга совместно с КОМЖ значительно выше, чем маммографического отдельно. Так, в CNBSS I двухмодальный скрининг достиг 81% чувствительности, тогда как в CNBSS II — 88%. Следовательно, скрининг с помощью КОМЖ следует включать в любую программу маммографического скрининга. Пренебрежение этим правилом приведет к снижению чувствительности скрининга рака молочной железы.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что благодаря скринингу КОМЖ можно эффективно выявлять опухоли молочной железы у женщин с отсутствием симптомов болезни. J. Bobo et al. проанализировали данные из Национальной программы США по раннему выявлению опухолей молочной железы [13] и установили, что скрининг КОМЖ оказался эффективным. В течение 1995—1998 гг. чувствительность КОМЖ в указанном исследовании составляла 59%, специфичность — 93%. Сходные результаты получены M. Barton et al., которые проанализировали данные ряда исследований и установили, что чувствительность КОМЖ составляет 54%, специфичность — 94% [10]. Для сравнения: маммографический скрининг у женщин с отсутствием симптомов болезни имеет чувствительность 76%, специфичность — 95%. Понимая важность КОМЖ, следует учитывать, что около 70% женщин самостоятельно выявляют опухоль и обращаются к врачу.

До настоящего времени не проводились исследования, которые изучали бы влияние скрининга с использованием клинического обследования молочных желез на смертность от рака молочной железы. В ряд экспериментов с использованием маммографического скрининга включалось также изучение возможностей дополнительного клинического осмотра молочных желез [9, 16, 36]

### **1.3.2. Самообследование молочной железы**

Под самообследованием понимают обследование молочных желез и зон регионарного метастазирования самими женщинами после предварительных занятий самообследованию. Это самый доступный метод массового осмотра молочных желез у женщин.

Самообследование молочных желез потенциально более доступно, чем другие скрининговые тесты для выявления опухолей молочных желез, так как не требует применения сложных технологий. R.S. Foster et al., P. Greenwald et al. оценили распределение случаев рака молочной железы, выявленных при самообследовании молочных желез, и отметили большее количество ранних стадий у женщин, регулярно выполнявших самообследование [20, 25]. Канадские исследования показали, что на практике для значительной части женщин необходимо регулярное обучение на предмет самообследования молочных желез даже тогда, когда каждая из этих женщин обучалась этому методу персонально.

В Великобритании результаты исследования свидетельствовали об отсутствии снижения смертности от рака молочной железы в двух районах, где предлагалось обучение самообследованию [41].

G. Gastrin (Финляндия) проводил исследование в рамках программы «Материнское самообследование молочных желез» [22]. Обработано около 30 тыс. отчетов женщин, которые участвовали в эксперименте с 2008 по 2011 г. Анализ этих результатов проводился путем сопоставления с данными регистра злокачественных новообразований. У женщин,

проводивших самообследование молочных желез, выявивших новообразование и обратившихся за медицинской помощью к специалистам, показатель заболеваемости раком молочной железы был выше в сравнении с остальной женской популяцией Финляндии. Указанный эффект имел место и у тех, кто моложе, и у тех, кто старше 50 лет.

В исследовании случай—контроль в рамках CNBSS также изучалась роль самообследования в выявлении опухолей молочной железы. Частота обследований определялась из ежегодных самоотчетов женщин, а качество оценивалось при ежегодных осмотрах специалистами. В основной группе женщин индивидуально обучали правильной методике самообследования молочных желез, в то время как в контрольной группе женщины получали эту информацию из других источников (пресса, радио, телевидение и др.). В результате не выявлено различий в частоте самообследований молочных желез между группами (относительный риск 1,07 для осмотренных неспециалистами; ДИ=0,65-1,79), но обнаружено существенное увеличение относительного риска выявления более распространенной стадии у лиц с низким уровнем опыта самообследования [41].

#### ***Методика самостоятельное обследование молочной железы.***

Обследование лучше проводить в один и тот же день менструального цикла, так как в течение месяца происходят изменения размера и структуры груди. Самое подходящее время — на 5-6 день от начала менструаций, когда молочная железа находится в расслабленном состоянии, а при наступлении менопаузы — в один и тот же день каждого календарного месяца

Самостоятельное обследование состоит из 6 основных этапов .

1. Больная встанет перед зеркалом, вытянув руки вдоль пояса. Проверяет, одинаковы ли обе молочные железы по размерам, форме и внешнему виду, нет ли какой-либо асимметрии, или иных различий между обеими железами (рис.1.1).



**Рисунок 1.1.**

Затем тщательно осматривает каждую железу в отдельности. Следует обращать внимание на любые из следующих изменений:

- любые изменения кожи (покраснения, втягивания, морщинистость и другие)
- изменения формы, асимметрия, втягивание сосков, выделения из соска (при их наличии – на характер выделений)
- изменения размеров, формы, видимые неровности (выбухания или западения) на поверхности железы

2. Поднимает руки над головой и повторяет осмотр (рис 2).



**Рисунок 1.2.**

3. Положить руки на пояс и попытается несколько раз подряд напрячь и расслабить мышцы передней грудной стенки. При этом продолжает осмотр молочных желез.



**Рисунок 1.3.**

4. Поочередно зажимает сосок правой и левой железы между большим и указательным пальцами. Обращает внимание, появляются ли при этом выделения из соска и, если да, на характер этих выделений (молоко, слизистые, кровянистые, гнойные выделения) (рис.1.3).

Шаг 5. Ложится на спину и расслабляется. С помощью первых 3-4 пальцев, сведенных вместе, поочередно прощупывает правую и левую железу. Правую железу нужно ощупывать пальцами левой руки и наоборот. Старается ощупывать молочную железу подушечками, а не кончиками пальцами. При прощупывании нужно захватить область от ключицы сверху до места прикрепления молочной железы к грудной стенке внизу и от середины грудной клетки спереди до подмышечной впадины сбоку (рис 1.4.-1.5.).



**Рисунок 1.4**



**Рисунок 1.5.**

Чтобы не пропустить ни одного участка надо выбрать определенную последовательность прощупывания и придерживаться ее. Самым удобным вариантом является исследование по спирали от соска кнаружи (расширяющимися кругами) или снаружи по направлению к соску (по суживающимся кругам). При ощупывании обращайте внимание на наличие любых из следующих изменений:

- участки уплотнения или наоборот заметного размягчения в молочной железе.
- болезненность при ощупывании
- любые другие изменения консистенции молочной железы

Шаг 6. Повторяет ощупывание молочной железы, стоя (рис. 1.6.)



**Рисунок.1.6.**

Помимо рака, самостоятельное обследование молочных желез выявляет большинство доброкачественных заболеваний молочной железы и позволяет наблюдать за их течением. Это дает возможность отследить



момент, когда возможно озлокачествление доброкачественной опухоли и удалить ее, когда озлокачествления еще не произошло.

Самостоятельное обследование молочных желез не заменяет регулярного обследования молочных желез при посещении гинеколога, УЗИ и маммографии. Этот метод позволяет первым выявить опасные изменения и установить их локализацию, а затем уже прицельно исследовать найденные изменения с помощью маммографии и других методов.

Большинство специалистов рекомендуют проводить самостоятельное обследование молочных желез, начиная с 20-летнего возраста и на протяжении всей жизни. Беременность, период грудного вскармливания и постменопаузальный период не должны стать исключением. Риск развития рака молочной железы постоянно увеличивается с возрастом, а во время беременности и грудного вскармливания выявить изменения труднее, чем обычно, поэтому в это время особенно важно регулярное самостоятельное обследование. Проводить самостоятельное обследование молочных желез нужно каждый месяц в один и тот же день. В детородном возрасте лучше проводить самостоятельное обследование в первые несколько дней после окончания менструации, т. к. в это время молочные железы наименее чувствительны и не отекают. В постменопаузальный период для самообследования лучше выбрать какой-то один легко запоминающийся день (например, первый или последний день месяца).

### **1.3.3. Маммография.**

Маммографическая диагностика — один из ведущих методов выявления рака молочной железы [5]. Основным достоинством его является возможность диагностики относительно ранних форм заболевания, включая минимальные и непальпируемые [1, 2]. Эффективность метода маммографического скрининга рака молочной железы, его влияние на смертность изучались многими исследователями

[35, 38, 41]. Так, в исследовании по планированию страхования здоровья (ОНП), проведенном с 1963 по 1969 г. в Нью-Йорке, 62 тыс. женщин были распределены на две группы. В исследуемой группе авторы использовали комбинацию маммографии и клинического обследования молочной железы. В данной группе было 31 тыс. женщин, из них 65% прошли 1—4 запланированных ежегодных обследования [18, 41]. При сравнении смертности в исследуемой и контрольной группах выяснилось, что различий в смертности от рака молочной железы в первые 2 года после начала скрининга не было, отличия появились начиная с 3-го года и достигли максимума к 7 годам.



Рисунок 1.7.

Кроме того, снижение смертности стало результатом не только выявления на маммограммах опухолей малых размеров, но и более раннего обнаружения распространенных случаев заболевания при клиническом обследовании молочных желез в промежутках между выполнением маммографий. Это означает, что выживаемость в случае II

стадии (с вовлеченным лимфатическим узлом) в исследуемой группе была выше, чем выживаемость у имевших такую же стадию в контрольной группе. Таким образом, клиническое обследование, во время которого выявляются более распространенные стадии, внесло немалый вклад в общее снижение смертности (до 70%) в процессе скрининга [27, 30].

Еще одним аспектом исследования стали различия в эффективности скрининга в отдельных возрастных группах. Анализ смертности от рака молочной железы в первые 5 лет от начала исследования показал, что смертность снизилась у женщин старше 50 лет, а в возрасте 40—49 лет отличий по данному показателю в исследуемой и контрольной группах не выявлено. Однако последующее 18-летнее изучение результатов продемонстрировало, что время начала проявления ожидаемого эффекта варьирует в зависимости от возраста. Так, для женщин 50—59 лет сокращение смертности от рака молочной железы наблюдалось начиная с 3-го года от начала исследования и достигало значительных результатов к 5 годам, хотя впоследствии различия нивелировались. Для женщин в возрасте 45—49 лет эффект от скрининга оставался незаметным до 5 лет, а для женщин 40—44 лет отсутствовал до 8 лет от начала исследования [41].

В другом исследовании, проведенном в Калифорнии (США) с 1964 по 1980 г., оценивалось использование маммографии как компонента скрининга у женщин в возрасте 45 лет и более. Его результаты не выявили различий в смертности от рака молочной железы в основной и контрольной группах. Сообщалось о 14 случаях смерти от рака молочной железы в каждой из групп спустя 11 лет и о 21 случае смерти в исследуемой и 24 случаях в контрольной группе спустя 16 лет. Следует отметить, что на момент начала исследования 75% пациенток были моложе 50 лет [17, 21].

В четырех исследованиях, проведенных в Швеции, использовался маммографический осмотр в одной проекции, в одном исследовании — двухпроекционный. В проекте Малмо контрольные группы имели доступ к

маммографии вне скринингового центра, что могло сказаться на результатах. Данные этих исследований показали значительный вклад маммографического скрининга в снижение летальности от рака молочной железы для женщин в возрасте 50—69 лет на момент начала изучения: относительный риск 0,71. Отмечено достижение положительного эффекта маммографического скрининга для женщин в возрасте 40—49 лет на начало изучения, начиная с 10 лет от начала исследования. Таким образом, отсроченный эффект начинал сказываться у женщин, которые достигли возраста 50 лет и более в течение периода скрининга. Для женщин, включенных в исследование в возрасте 70—74 лет, показана сравнительно небольшая польза от скрининга опухолей молочных желез в плане увеличения продолжительности жизни (относительный риск 0,94; ДИ=0,60-1,46; вероятность безошибочного прогноза 95%), так как у них было проведено только два маммографических осмотра [40]. Связано это с тем, что эффект от маммографического скрининга в пожилом возрасте не успевает проявиться в связи со смертью женщин от других причин (средняя продолжительность жизни в Швеции на период исследования составляла 76 лет).

Результаты шведских исследований оставляют без ответа вопрос о величине вклада маммографии и клинического обследования в снижение смертности и не демонстрируют эффективность маммографии у молодых женщин в первые 10 лет от начала скрининга [40].

Ряд исследований проведен в Великобритании. Обследована 54 671 женщина в возрасте 45—64 лет. Маммография выполнялась двухгодичными циклами: в первый год – в одной проекции, во второй — в двух проекциях. Женщинам предлагались также ежегодные клинические обследования молочных желез. Отмечено существенное снижение смертности от рака молочной железы на 6-м и 7-м годах исследования. Спустя 10 лет от его начала относительный риск для женщин в возрасте на начало изучения 45—49 лет составил 0,74 (ДИ=0,54-1,01). Однако для

группы женщин в возрасте 45 лет польза была аналогичной шведским исследованиям, а большая часть положительного эффекта получена у женщин, обследуемых в возрасте 50 лет и более. У старших женщин видимая польза в плане снижения смертности от рака молочной железы в результате маммографического скрининга проявилась в возрасте 55—64 лет [41].

Для женщин в возрасте от 40 (35) до 69 лет основным методом скрининга является маммография. Если на маммограммах обнаружены изменения, которые необходимо уточнить, женщину приглашают на дополнительные исследования. Для этого используют ультразвуковое исследование (при необходимости из подозрительного места берётся кусочек ткани) и уточняющую маммографию. Для подтверждения окончательного диагноза необходимо исследование кусочка ткани под микроскопом. Дополнительные исследования назначаются 4-6% женщин, посетивших маммографию.

В 2007 году Министерство здравоохранения и социального развития выпустило приказ о создании в России маммографических кабинетов для профилактических обследований женщин в возрасте после 50 лет. Число маммографий действительно значительно увеличилось. Однако складывается такое впечатление, что сами радиологи и организаторы здравоохранения на местах по-прежнему не улавливают суть и цель скрининга. Большинство российских пациенток, которым сейчас проводится маммография, либо сами заподозрили у себя опухоль, либо она была выявлена врачом. Между тем, назначение скрининга в том, чтобы находить скрыто протекающие заболевания у внешне здоровых, не предъявляющих никаких жалоб женщин.

Кроме того, маммография – это только первое звено системы раннего обнаружения опухолей молочной железы. При выявлении непальпируемой маленькой опухоли нужно еще более дорогостоящее оборудование для проведения стереотаксической биопсии новообразования, чтобы

морфологически подтвердить или опровергнуть его злокачественность. В 80 процентах случаев опухоли оказываются доброкачественными, если же это не так, необходимо определить, какой участок ткани молочной железы подлежит удалению и можно ли ограничиться органосохраняющей операцией. В случае с маленькими опухолями для этого опять же нужны сложные исследования, которые в нашей стране пока проводятся в недостаточном количестве.

В ходе скрининга рак молочной железы диагностируют в среднем у 6-ти женщин из 1000, пришедших на исследование. Важна активность участия женщин в скрининге. Опыт развитых стран указывает, что при систематическом скрининге возможно на треть снизить смертность, вызванную раком молочной железы.

По мнению экспертов ВОЗ, только государства с высоким уровнем экономического развития могут позволить себе проведение маммографического скрининга в масштабах страны [8, 15]. К примеру, даже в США процент охвата женщин 40 лет и старше маммографическим скринингом в 2000 г. составил 62,6%, а маммографией и клиническим обследованием молочных желез – 55,5%. Стоимость маммографии в США составляет около 100 долл. за одно исследование, а маммографического скрининга для одной женщины —1500 долл. [32]. В связи с вышесказанным медики США признают важность таких методов скрининга опухолей молочной железы, как клиническое обследование и самообследование.

#### **1.3.4. Генетическое обследование**

Для женщин с высоким риском развития рака груди используется также генетический скрининг. Цель этого исследования найти изменения в генах рака груди. Это дорогостоящее исследование, оно не является на данный момент широкодоступным.

В возрастной группе женщин с высоким риском развития рака груди в качестве новых методов скрининга возможно использовать магнитное и

ультразвуковое исследование молочных желёз. Однако научные сведения о надёжности этих исследований являются недостаточными.

Риск развития рака молочной железы и рака яичников у носителей мутаций в генах BRCA1/2 возрастает в несколько раз, поэтому выявление наследуемых мутаций позволяет подтвердить наличие наследственной предрасположенности к раку, сформировать группы повышенного риска его развития для проведения профилактики, снизить заболеваемость и улучшить результаты своевременно предпринятого лечения.

В современной медицине особое внимание уделяется генетической предрасположенности к ракам. Если у близких родственников по женской линии выявлен рак молочной железы или рак яичников, возможно определить риск развития этой патологии у каждой конкретной женщины. Для этого необходимо сдать кровь из вены для выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.

### **Заключение I главе**

Исходя из анализа литературы можно сделать заключение, что в большинстве развитых стран основной упор при выявлении рака молочной железы делается на маммографический скрининг. При планировании программ маммографического скрининга молочных желез ожидается снижение смертности от этого заболевания у женщин старше 50 лет. Эффективность маммографического скрининга для женщин 40—49 лет не доказана, а для более молодых отсутствует. Канадские исследования показали, что вклад маммографии в снижение смертности от рака молочной железы в дополнение к хорошо проведенному клиническому обследованию молочных желез может быть ниже, чем принято ожидать. Результаты CNBSS продемонстрировали, что роль маммографии в снижении смертности высока при выявлении опухолей с хорошим прогнозом, но при обнаружении опухолей с неблагоприятным прогнозом снижение смертности не отмечается [41].

Таким образом, анализ литературных источников показал рост заболеваемости раком молочной железы в странах СНГ, Европы, США и Канаде. Это свидетельствует о том, что проблема ранней диагностики заболевания весьма актуальна. Однако до сих пор не ясно, что является альтернативой маммографии, какова роль клинического обследования и самообследования молочных желез в снижении запущенности и смертности от рака этой локализации. Для полноценной работы онкологам нужна обратная связь - наблюдение за судьбой пролеченных больных. Необходим сбор специализированной информации в канцер-регистре, который дает возможность оценивать ситуацию по многим параметрам, а не только по общей статистике заболеваемости и смертности в стране. Только так можно достоверно оценить эффективность всей системы в целом. Главным критерием эффективности в онкологии является снижение смертности среди пациентов. Пока по раку молочной железы этого не происходит. К сожалению, создание полноценной системы скрининга – мероприятие крайне дорогостоящее. Вместе с экспертами международного агентства по изучению рака (МАИР) я попытался вычислить приблизительный размер затрат: получились, что только на первый год проекта необходимо около 5 миллиардов рублей. К тому же, первые результаты (снижение смертности) появятся через пять-семь лет.

На западе пропагандой знаний о раке молочной железы занимаются мощные общественные организации. Они публикуют истории успешно излечившихся женщин, оказывают психологическую поддержку вновь выявленным больным. В США, например, все знают о том, что супруга известного политика перенесла операцию по поводу рака молочной железы, и отлично себя чувствует спустя несколько лет после операции. У нас же распространяется в основном негативная, запугивающая информация. Все это приводит к тому, что больные замыкаются в себе, начинают избегать обследований, отказываются от лечения. Сейчас, когда



рак молочной железы можно успешно лечить, такая ситуация недопустима.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЕ

#### 2.1 Общая характеристика материалов.

Исследование проводили в группе женщин (355 человек) с патологиями молочных желез, направленными из разных поликлиник города и области, выявленные при текущих профилактических осмотрах в течение 2010-2014гг.

Использовали следующие методы:

- по данным медицинских карт амбулаторного больного (форма 025/У);
- метод анкетирования;

Анкетирования проводилась больным направленным из соматических поликлиник. Метод анкетирования применяли для сбора данных о наличии факторов риска заболеваний молочных желез. Эффективность диспансеризации (регулярность посещений врача, обследования и лечения) анализировали по амбулаторным картам больных.

Сведения о больных алфавитизированы и не допущено дубликатов. Всё это позволило изучить показатели состояния женщин после тех или иных методов лечения.

Уровень заболеваемости предраковыми заболеваниями молочной железы ( интенсивные показатели ) рассчитывался на женское население области и районов. Сверяли данной официальной статистики заболеваемости РМЖ в Республике Узбекистан , областей Ферганской долины с данными полученными в результате наших исследований. Отдалённые результаты лечения больных раком молочной железы, нами изучены путём ретроспективного анализа медицинской документации.

Всё это позволило изучить экстенсивные и интенсивные показатели заболеваемости РМЖ в регионе Ферганской долины, определять

стандартизованные показатели по возрасту, этническим особенностям.

Уровень заболеваемости РМЖ (интенсивные показатели) рассчитывался на женское население области и районов по формуле:

$$P_3 = \frac{100000 * V_{\pi}}{N}$$

Где  $V_{\pi}$ -общее число первые выявленных случаев РМЖ,

$N$ - среднегодовая численность женщин.

$P$ - интенсивный показатель

Структуру заболеваемости (стандартизированные показатели),

$$УВ_3 = \frac{100 * C_3}{V_{\pi}}$$

Где  $УВ_3$ - удельный вес заболевших РМЖ в общем числе вновь выявленных ЗН.

$C_3$ -число случаев заболеваний данной локализации

Каждый год в онкологические диспансера и другие лечебные учреждения обращаются женщины с различными патологиями органов репродуктивной системы, эндокринной системы, сердечно-сосудистой патологии, нервно-психической сферы. После нормативных медицинских обследований выделяется категория женщин, у которых диагностируется патологии молочной железы и направляются на консультацию и лечению к маммологу. Иные обращаются, к маммологу минуя вышеперечисленных специалистов. Мы поставили перед собой задачу изучить обращаемость пациенток за онкомамологической помощью в АООД, как модель заболеваемости женщин с предраковыми заболеваниями молочной железы за последние 5 лет.

Общее количество обследованных женщин составило 355 . Из них 25 пациентки были в возрасте до 30 лет; 41 — 30-34 лет; 36 — 35-40 года; 44 — 40—44 лет; 76— 45-49 лет ; 68—50-54 лет; 65— 55-59 лет (табл.1.1).

**Таб.2.1 Распределение обследуемых женщин по возрасту**

<b>№</b>	<b>Возраст женщин</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
<b>1.</b>	До 30 лет	25	7
<b>2.</b>	30-34	41	11,5
<b>3.</b>	35-40	36	10,2
<b>4.</b>	40-44	44	12,4
<b>5.</b>	45-49	76	21,4
<b>6.</b>	50-54	68	19,2
<b>7.</b>	55-59	65	18,3
	Итого	355	100

## **2.2 Клинические методы исследование.**

Важным методом диагностики заболеваний молочной железы является объективное обследование. Диагностика должна быть комплексной, включающие несколько методов исследования.

При подозрении на патологии молочной железы - основными методами являются:

- Клинический - осмотр, пальпация.
- Рентгенологический - бесконтрастная маммография,

дуктография (галактография), пневмоцистография, компьютерная томография.

- Морфологический: цитологический и гистологический.
- Ультразвуковой.

Методика пальпации молочных желез и лимфатических узлов.

Пальпация является доступным и наиболее простым методом диагностики рака молочной железы. Соблюдение правил обследования – гарантия от диагностических ошибок. Пальпацию молочных желез необходимо проводить в вертикальном и горизонтальном положениях больной, раздетой до пояса. Пальпацию молочных желез проводят поверхностную и глубокую, в направлении от соска к периферии по всем квадрантам

молочной железы. Пальпацию проводят кончиками пальцев, захватывая сосок между двумя пальцами одной руки и прижимая его ладонью другой руки к грудной стенке. При этом опухоли (рак и фибroadенома) сохраняют свою консистенцию и очертания, а очаги мастопатии исчезают или создают впечатление мягких образований. Пальпацией определяют локализацию опухоли, ее размеры, границы, отношение к окружающим тканям. Узловые формы рака пальпируются как плотные образования, твердость уменьшается от центра к периферии. Опухоли нередко связаны с подкожной клетчаткой и кожей, реже - с подлежащей мышечной фасцией и грудной стенкой, поэтому плохо смещаются при пальпации. При осмотре можно заметить изменения со стороны кожи молочной железы в виде утолщения, отека изменения сосудистого рисунка, покраснения, гиперемии; эти признаки могут быть присущи отечным, диффузным формам рака молочной железы.

Лимфатические узлы с метастазами при пальпации плотные, порой увеличенные в размере; при прорастании опухолью капсулы, узлы становятся малоподвижными, иногда сливаются в конгломерат. При «минимальных» формах рака молочной железы изменение положение соска могут иметь малозаметный характер и выявляются лишь при сравнение со здоровой молочной железой. В этом случаи сосок в большей или меньшей степени отклоняется в сторону опухоли.

Обязательная пальпация зон регионарного метастазирования : подмышечные, подключичные, подлопаточные, надключичные лимфатических узлов. Объективное обследование позволяет диагностировать опухоль в 83% случаев.

Гинекологический анамнез следует собирать подробно, не забывая о том что аборты, отказ от естественного вскармливания детей и приём гормональных препаратов, а также различные заболевания женской половой сферы- частый благоприятный фон для развития рака молочной железы.

### **2.3. Инструментальные методы исследование**

В случае обнаружение изменений молочной железы у обследованных женщин по показанием, мы проводили инструментальные методы исследование. Из инструментальных методов нами было использовано маммография и УЗИ молочной железы а также морфологическое исследование. Маммография проводилась аппаратом «ТУР» германского производство, УЗИ диагностика проводилось аппаратом Inter Sound в отделении функциональной диагностики АООД.



**Рисунок 2.1. Аппарат Inter Sound для УЗИ диагностики.**



**Рисунок 2.2. Аппарат маммограф.**

При рентгенодиагностике опухолевой патологии молочной железы различают первичные и вторичные признаки злокачественности. Первичным признаком рака является наличие опухолевидной тени и микрокальцинатов, тень опухоли может иметь неправильную форму - звездчатую или амёбовидную, с неровными, нечеткими контурами, характерной радиарной тяжистостью. Часто опухолевый узел сопровождается «дорожкой» к соску и втяжением последнего; утолщением кожи железы, иногда ее втяжением. Одним из наиболее достоверных и ранних рентгенологических признаков рака молочной железы является наличие микро обызвествлений, являющихся отражением отложения солей кальция в стенке протока. Симптомы со стороны кожи, соска, окружающих опухоль тканей, усиленную васкуляризацию относят к вторичным (косвенным) рентгенологическим признакам рака молочной железы.

Дуктография осуществляется введением контрастного вещества в молочные протоки и с последующим проведением маммографии.

Дуктографию проводят при секретизирующей и кровоточащей молочной железе, она помогает проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными новообразованиями и раком молочной железы.

Ультразвуковая (эхографическая) диагностика **УЗИ:**

УЗИ рака молочной железы показана у женщин молодого возраста (до 35-40 лет), у которых рентгенологическая диагностика затруднена из-за плотного однородного фона железы, наблюдаемого у 57 % больных. Метод неинвазивный, не требует больших материальных затрат, обладает большой пропускной способностью, не имеет противопоказаний, что позволяет использовать его в качестве скринингового.

Ультразвуковое исследование чаще всего используется для дифференцирования солидных и кистозных образований, реже применяется для первичной диагностики рака молочной железы.

Нами было определено группа риска обследованных женщин. Из 355 женщин 290 (81,69%) произведено инструментальное обследование. Маммографическое исследование проводилась 188(52,5%) женщин, УЗИ молочных желез проводилась у 328 (92,0%) женщин (таб.2.1)

Таблица 2.1.

**Инструментальные методы исследования проводимой для подтверждения диагноза.**

№	Метод исследования	Количество больных	%
1.	Маммография	188	52,9
2.	УЗИ молочных желез	328	92,0

Рисунок 2.3



**Преимущества:**

1. Высокая чувствительность и возможность выявления 85- 90% случаев рака



2. Возможность выявлять микрокальцинаты размером до 0,5 мм
3. Возможность выявления опухоли за два года до того, как она будет определяться пальпацией
4. Безопасный, эффективный, не инвазивный метод
5. Низкий уровень рентгеновского облучения при высокой эффективности

**Проводится каждые 2 года 40-50 лет, после 50 лет – ежегодно. При наличии ФР ежегодно с 30 лет**

**Недостатки:**

1. Не выявляет рак Педжета без опухолевого узла в молочной железе
2. Требуется проявление снимков — нельзя получить результат сразу
3. Дискомфорт при проведении процедуры, вызванный сдавлением молочной железы
4. Пропускает маленькие опухоли в переходной складке и ретромаммарном пространстве при небольших размерах молочной железы.

Рисунок 2.4

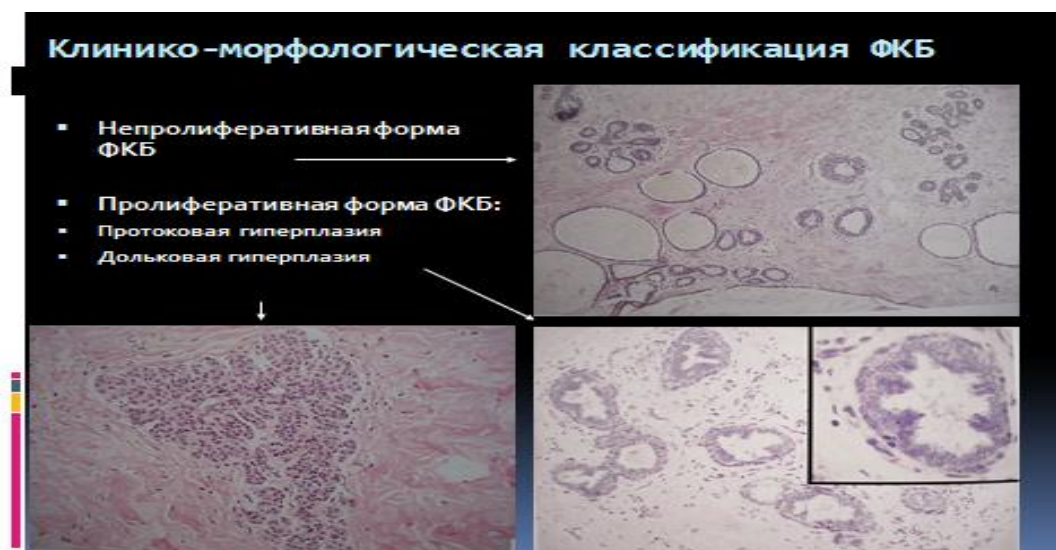


## 2.4. Морфологические методы исследование.

Морфологический метод диагностики рака молочной железы позволяет судить о процессе до начала лечение и имеет большую роль в ранней диагностике и лечение. Этот метод диагностики изучает общие черты строения и функционирования клеток и их производных. Она исследует отдельные клеточные структуры, их участие в общеклеточных физиологических процессах, пути регуляции этих процессов, воспроизведение клеток и их компонентов, приспособление клеток к условиям среды, реакции на действие различных факторов, патологические изменения клеток.

Клиническое морфологическое (цитологическое) исследование — это оценка характеристик морфологической структуры клеточных элементов в цитологическом препарате (пунктате) с целью установления диагноза доброкачественной или злокачественной опухоли и неопухолевых поражений. Оно основано на изучении с помощью микроскопа особенностей строения клеток, клеточного состава органов, тканей, жидкостей организма человека в норме и при патологических процессах. Отличие цитологического исследования от гистологического заключается в том, что изучаются не срезы тканей, а клетки; заключение основывается на особенностях изменения ядра, цитоплазмы, ядерно-цитоплазменного соотношения, образования структур и комплексов клеток. Цитологический анализ позволяет оценить характер и степень выраженности пролиферации эпителия, диагностировать предраковые состояния (дисплазия) и на этой основе формировать группы «повышенного риска». С развитием пункционной цитологии, эндоскопической техники, морфометрических методов увеличились возможности цитологов в выявлении самых ранних изменений эпителия, предшествующих раку.

Рисунок 2.5.



Достоверность морфологического метода диагностики, составляет от 60 до 98%. (Летягин В.П. 2009 г.)

В целях верификации диагноза определенным больным проводилась пункционная биопсия опухоли и цитологическое исследование. Цитологическое и гистологическое исследование материалов проводились в цитологической и гистологической лабораториях АООД.

Трепан-биопсия берется в больших объемах, по сравнению с тонкоигольчатой аспирацией при взятии на цитологию, но не является значительным для возникновения осложнений. Трепан – биопсия проводится под контролем УЗИ. Это позволяет повысить информативность трепан-биопсии и судить не только об уточненной тканевой принадлежности рака, но и его гистохимических свойствах на уровне органелл клеток (эстрагенорецепторы мембран) и генотипа. Информационная результативность трепан-биопсии довольно высока – в 92% случаев диагнозы подтверждаются при последующем исследовании удаленного во время операции материала. Для диагностики опухолей молочной железы, трепан-биопсия часто подменяет диагностическую

секторальную резекцию. Кроме того, проведение этого исследования необходимо в случаях, когда лечение опухоли ограничено по различным причинам лучевой терапией после предварительного облучения дозой до 600 рад в зоне взятия и продолжением лечения далее по схеме.

Рисунок 2.7.



Таблица 2.5.

**Морфологические методы исследование проводимой для подтверждения диагноза.**

<b>№</b>	<b>Метод исследование</b>	<b>Количество больных</b>	<b>%</b>
1.	Гистологическая исследование	43	12,1
2.	Цитологическая исследование	98	27,6
	Итого	141	39,7

Гистологическое обследование проводилась у 21 больных (5,9%), цитологическая исследование проводилась у 44 больных (12,3%) женщин.

Диагноз устанавливался после тщательного сбора анамнеза, на основании характерной клинической картины заболевания, лабораторного исследования, УЗИ молочной железы, взятия пунктата из молочной железы и специальных методов исследования.

В целях верификации диагноза больным до начала лечения проводилась пункционная биопсия опухоли и цитологическое исследование. У 29 пациенток (62,1 %) морфологическое подтверждение диагноза получено на основании трепан биопсии, а в 18 (37,9%) морфологическим изучением операционного материала (Таблица 2.1.2).

Клиническое обследование молочных желез проводилось хорошо обученным медицинским персоналом, врачами или медсестрами, которые на каждое обследование молочных желез затрачивали около 15 минут и совмещали это с обучением и закреплением знаний о самообследовании.

Всем больным без исключения проведено серия клинических, лабораторных, функциональных-инструментальных исследований для изучения общего состояния, состояния внутренних органов и иммунной системы по принятым стандартам в Республики Узбекистан. Стадию распространенности опухолевого процесса устанавливали в соответствии с международной классификацией злокачественных новообразований по системе TNM.

В результате морфологических анализов опухолевого процесса выяснилось что, наиболее часто диагностировался инфильтрирующий рак – у пациенток 2 (38,3%): дольковый рак - у 13 больных (27,6%), скirroзный рак – у 9 (19,1%), внутрипротоковый рак обнаружен в 7 (15%) случаях .

В связи с тем, что возраст женщины прямо пропорционально имеет отношение к возрастанию риска заболеваемости РМЖ, мы выбрали женщин старше сорок лет и разделили их на 4 возрастные категории. Из них 5400 (27%) пациентки были в возрасте от 40 до 44 лет; 4960 (24,8%) — 45—49 лет; 6580 (32,9%) — 50—54 года; 3060 (15,3%) — 55—65 лет (табл.2.2).

В целях изучения прямой связи период климактерии и заболеваний молочной железы, мы изучали менструальный цикл обследованных женщин, путём собрание гинекологического анамнеза. Наибольшее число

пациенток относилось к периоду менопаузы - 10600 (53,0%), причем в 4300 случаях (21,5%) срок менопаузы превышал 5 лет. Сохранную менструальную функцию имели 7200 пациенток (36%), у 2000 (10%) женщины были в периоде климактерия. Среди обследованных 20 (0,1%) женщин были в разных сроках беременности, а у 180 (0,9%) имелось грудной ребёнок.

Диагноз устанавливался после тщательного сбора анамнеза, на основании характерной клинической картины заболевания, лабораторного исследования, УЗИ малого таза, пункции заднего свода влагалища и специальных методов исследования. Для комплексного обследования пациентов использованы следующие методы.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** проводилось на аппарате «Sone-Score-30» (Германия), «АЛОКА» (Япония), «Interscan» (Япония).

**Рентгенологическое исследование** грудной клетки и обзорную рентгенографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили по общепринятой методике. Рентгенологические исследования пищевода и желудка проводились на сериоскопе фирмы «Siemens» (ФРГ, 1998 г.).

**Компьютерная томография (КТ)** проводилась при шаге томографирования 5 мм по общепринятой методике на высокоскоростном двухспиральном аппарате General Electric CT Sytek с возможностью трехмерной реконструкции. Исследование включало в себя, помимо шейки, тела матки и яичников, печени, почки и также определение возможных метастатически пораженных подвздошных и парааортальных лимфатических узлов смежных органов.

После комплексного исследования больным устанавливалась окончательная стадия процесса.

Во время проведения КТ соблюдались все технические условия. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине. Перед исследованием выполнялась топограмма – обзорное изображение заданной

зоны тела человека, выполненное узкоколлимированным пучком рентгеновского излучения при постоянном продольном перемещении стола, на котором лежит пациент. По данным топограммы определялся уровень начала КТ-исследования. Сканирование осуществлялось на высоте неглубокого вдоха – от уровня верхнего края печени до уровня VL3. Время сканирования 5 секунд.

**Гистологическое исследование.** У всех больных до начала лечения проведено гистологическое исследование серийных парафиновых срезов (от 15 до 20 для каждого наблюдения), окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным.

Процесс приготовления гистологического препарата для световой микроскопии включал следующие этапы:

1. Взятие материала и фиксация в 10% нейтральном формалине;
2. Обезвоживание в спиртах восходящей концентрации;
3. Уплотнение ткани, пропитка и заливка парафином;
4. Приготовление срезов 4-5мкм;
5. Окрашивание срезов гематоксилином и эозином и заключение в бальзам.

### **Заключение по II главе**

Как видно из данных, представленной во II главе, в нашем исследовании патологии молочной железы было обнаружено при помощи клинического обследования молочных желез. И только для подтверждения и уточнение диагноза было использовано маммографический, морфологический и УЗИ диагностики. По мнению авторов, скрининг клиническим обследованием молочных желез внес основной вклад в снижение смертности. Важно отметить, что данное исследование проводилось, учитывая социальные, экономические недостатки маммографического скрининга. Результаты исследования свидетельствуют том, что клиническое обследование молочных желез более эффективно в выявлении опухолей у молодых женщин. С

экономической точки зрения лечение больных ранним РМЖ более выгодно. Лечение больных РМЖ III стадии обходится в 15-30 раз дороже, чем при I стадии. В то же время на диагностику тратится только 5% средств, а 95% - на лечение. Это соотношение необходимо изменить в сторону увеличения расходов на диагностику.

Молочная железа относится к поверхностно расположенным органам, поэтому данный метод диагностики часто является достаточно информативным. Он позволяет выявить опухоль в молочной железе, оценить ее характер, увидеть кожные симптомы в виде покраснения, втяжения, выделений из соска, оценить состояние лимфатических узлов, а также при необходимости провести биопсию. При ранних формах рака, а также при большом размере железы наиболее достоверными методами диагностики являются инструментальные.



## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Анализ клинических исследований

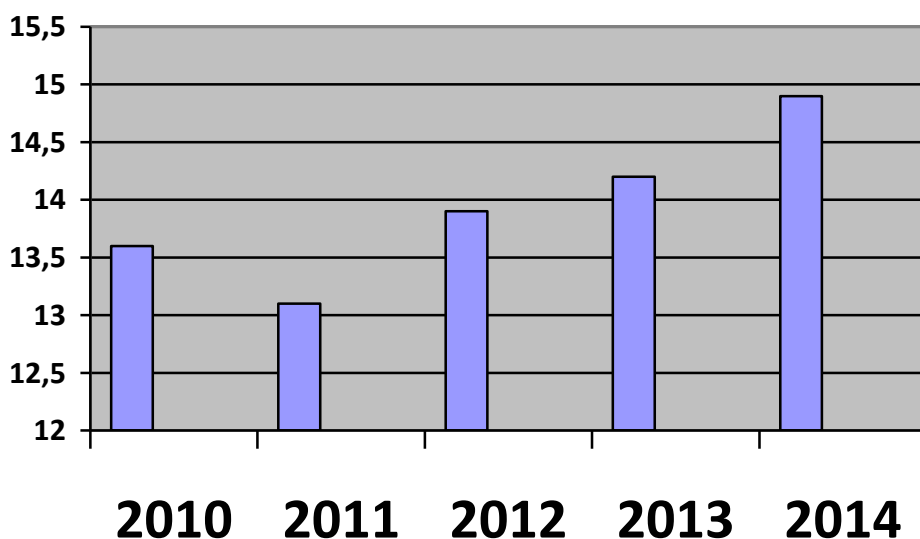
В этой главе мы представляли результаты анализа исследований. В целью наших исследованиях было выявить патологии молочной железы в ранних стадиях и формировать группы повышенного риска возникновения РМЖ путём анализа женщин с патологиями молочной железы выявленных профилактических осмотрах и направленных в АООД для дальнейшего обследования.

Было проведено ряд клинических, инструментальных и морфологических исследований женщин направленных из профилактических осмотров для выявления групп фактора риска возникновения РМЖ.

В течение пяти лет в Андижанской области отмечалось достоверное возрастание заболеваемости РМЖ от 13,6% 2010 году до 14,9% 2014 году.(Диаграмма 3.1)

Диаграмма 3.1.

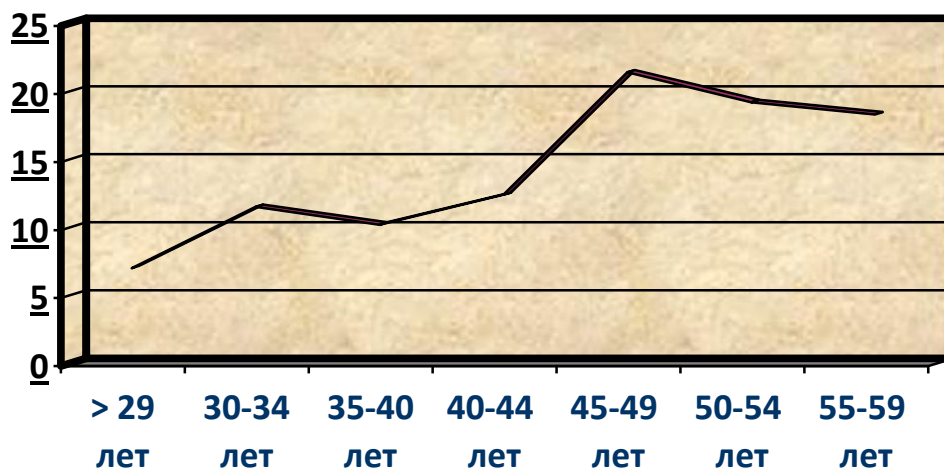
#### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РМЖ ПО АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2010-2014 гг. (на 100000 женщин)



Изучение возрастных показателей заболеваемости РМЖ выявило, что происходит резкий подъем заболеваемости начиная сорока пяти лет (21,4%) и достигает своего пика к 50-59 годам (37,4 %). (Диаграмма 3.2)

Диаграмма 3.2.

**Возрастные показатели заболеваемости РМЖ**



Видно, что онкологическая патология молочной железы в Андижанской области в возрастном периоде 40-59 лет, развивается на фоне гормональной перестройке организма пременопаузального и менопаузального типа достигая 40% общей болезненности, что соответствует наблюдением С.Ф.Махмудова (1992), указавшим на роль и значение гормональной активности в репродуктивном возрасте у женщин азиатской национальности.

Возраст женщин, участвующих в исследовании, варьировал от 20 до 60 лет. Женщины репродуктивного возраста составили 51%.

Сбор информации о наличии факторов риска показал, что у 6,1% женщин имеются близкие родственники (пробанды первой и второй линии), страдающие злокачественными новообразованиями. Известно, что у данного контингента женщин вероятность заболеть РМЖ выше, чем в общей популяции.

Большое внимание было уделено наличию избыточной массы тела как фактор риска. Известно, что жировая ткань способна удерживать эстрогены, которые обладают стимулирующим действием на пролиферативные процессы ткани молочной железы. В наших наблюдениях ожирение отмечено у 28% женщин.(Таб.3.3)

Большое значение в развитии заболеваний молочных желез играет характеристика менструальной функции яичника. Нерегулярный менструальный цикл свидетельствуют о нарушении гормонального фона женского организма, что способствует нарушению процессов пролиферации и апоптоза в клетках молочных желез. В наших исследованиях нерегулярные месячные у женщин репродуктивного возраста выявлены в 8,3% случаев.

В наших исследуемых группах женщин одни роды отмечены у 12,3% пациенток, двое и более родов- у 78,1%, роды отсутствовали у 6,6% , незамужные -3%. По мнению некоторых исследователей первые роды в возрасте 18-22 лет и последующие роды не далее как через 1-2 года от первых оказывает определенное защитное действие в отношении развития предраковых заболеваний и РМЖ . Поздние роды в возрасте 30-35 лет, отсутствие родов, одни роды, наоборот, многочисленные роды, не являются защитным механизмом от возникновения болезней молочной железы

В наших исследуемых группах женщины кормили грудью 96%, в течение 12-18 мес. кормили грудью всего 83%. Для женщин Ферганской долины полноценное кормление грудью в течение 12-18 мес. обладает защитным механизмом в предупреждении развития РМЖ ( Султонтокулова М.К. ). При коротком сроке кормления защитные механизмы от РМЖ полностью не успевают сформироваться. А при длительном сроке кормление (более 18 мес.) высокий уровень пролактина формирует латентную гиперпролактинемию , галакторею, расширение протоков и образование

кист. В наших исследуемых группах женщины кормили грудью 96%, в течение 12-18 мес. кормили грудью всего 83%.

. У женщин исследуемой группы один аборт зарегистрирован у 30%, 2 и более аборт 12%, выкидыши – 8%. К факторам риска развития заболеваний молочных желез относится наличие в анамнезе искусственных абортов и выкидышей.

Изучение репродуктивного состояние имеет большое значение в определение факторов риска к которым относятся малое количество родов, несоблюдение оптимальных сроков кормления грудью, большое количество абортов и самопроизвольных выкидышей, а также распространённость гинекологических заболеваний, ожирение и других заболеваний молочных желез в анамнезе. Наши исследование показало, что в 2010 году 73,8 % (из 65 женщин) с предраковыми заболеваниями молочной железы получили консервативную и хирургическую лечения и были оздоровлены, в 2011 году –76,3 %, в 2012 году – 72,3 %, в 2013 году- 77,9 %0, в 2014 году-93,6 % . соответственно. Женщины исследуемой группы были консультированы маммологами и рекомендованы периодические осмотры и обследования в условиях онкодиспансера.

Активная позиция при наблюдении и обследования женщин позволила выявить двоих (0,6 %) больных РМЖ в начальных стадиях заболевания .Общее количество обследованных женщин составило 355 .Было распределено по возрасту группа обследуемых женщин. ( Таблица 3.1.)

**Таб.3.1 Распределение обследуемых женщин по возрасту**

<b>№</b>	<b>Возраст женщин</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>
<b>1.</b>	До 30 лет	25	7
<b>2.</b>	30-34	41	11,5
<b>3.</b>	35-40	36	10,2
<b>4.</b>	40-44	44	12,4
<b>5.</b>	45-49	76	21,4
<b>6.</b>	50-54	68	19,2

7.	55-59	65	18,3
	Итого	355	100

Далее указан процент женщин, которые были направлены из соматических поликлиник где проводились профилактические осмотры. ( Таблица 3.2.)

Таблица 3.2.

**Количество женщин выявленные при профилактических осмотрах , направленные в АООД на дальнейшие до обследование и лечение.**

№	Годы	Количество женщин	%
1.	2010	65	18,3
2.	2011	50	14,1
3.	2012	79	22,3
4.	2013	88	24,8
5.	2014	73	20,5
	Итого	355	100

Женщинам с патологиями молочной железы, выявленным при проф. осмотрах и направленным в АООД проведено обследование для выявления факторов риска возникновения РМЖ .(Таблица 3.3.)

Таблица 3.3

**Показатели репродуктивной активности и сопутствующих заболеваний исследуемой группы женщин.**

№	ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ	
		Абсолют	Процент (%)
1.	Начало менструального цикла	105	29,5
2.	Поздняя наступление менструального цикла ( после 15 )	100	6,1
3.	Нерегулярность менструального цикла	30	8,3

<b>4.</b>	<b>Половая жизнь:</b> <b>В возрасте до 18 лет</b> <b>Нерегулярность (10 лет и более)</b> <b>Отсутствие (10 лет и более)</b> <b>Незамужние</b>	<b>82</b> <b>128</b> <b>73</b> <b>11</b>	<b>23,1</b> <b>36,2</b> <b>20,7</b> <b>3</b>
<b>5.</b>	<b>Применение контрацептивов</b> <b>Механические</b> <b>ВМС</b> <b>КОК</b> <b>ИЖК</b> <b>Не принимают</b>	<b>64</b> <b>159</b> <b>62</b> <b>43</b> <b>29</b>	<b>18</b> <b>44,7</b> <b>17,3</b> <b>12,0</b> <b>8</b>
<b>6.</b>	<b>Бесплодие</b>	<b>23</b>	<b>6,6</b>
<b>7.</b>	<b>Роды (первые):</b> <b>До 18 лет</b> <b>После 18 лет</b> <b>После 30 лет</b>	<b>48</b> <b>205</b> <b>79</b>	<b>13,52</b> <b>57,75</b> <b>22,25</b>
<b>8.</b>	<b>Количество родов:</b> <b>Одни роды</b> <b>Два и более</b>	<b>45</b> <b>277</b>	<b>12,3</b> <b>78,1</b>
<b>9.</b>	<b>Кормление грудью</b> <b>В теч. 12-18 мес.</b> <b>В теч. 12 мес.</b> <b>Не кормили грудью</b>	<b>295</b> <b>43</b> <b>17</b>	<b>83</b> <b>12</b> <b>5</b>
<b>10.</b>	<b>Количество абортoв:</b> <b>Один</b> <b>Два и более</b> <b>Выкидыши</b>	<b>106</b> <b>43</b> <b>28</b>	<b>30</b> <b>12</b> <b>8</b>
<b>11.</b>	<b>Наличие заболевание :</b> <b>Матки</b> <b>Маточных труб</b> <b>и яичников</b> <b>Щитовидной железы</b> <b>Печени и желчного пузыря</b>	<b>5</b> <b>16</b> <b>4</b> <b>12</b>	<b>1,4</b> <b>5,2</b> <b>1,1</b> <b>3,4</b>

Анализ репродуктивной активности женщин из исследуемого контингента показало что , относительно раннее ( до11лет) наступление менструации составляет 29,5 % а позднее менархе ( 51 год и старше) составляет 17,0 %.

Для женщин фертильного возраста применение контрацепции являются проблематичным и во многих случаях женщина вместо удобства от применения контрацептивов различного порядка, скорее всего получает вред из-за неправильного выбранного способа.

Изучение способов применения контрацептивов исследуемой нами контингента женщин показало, что большинство женщин прибегают к гормональным методам (44.7%) контрацепции. Если учесть сопутствующие заболевания женских половых органов в частности воспалительных процессов яичников (5,2 %) гормональная контрацепция на фоне нарушенного гормонального баланса организма в связи патологии яичников, то в определенной степени приводит к усугублению гормонального дисбаланса и нарушению функции гормонально зависимых органов.

Диагноз устанавливался после тщательного сбора анамнеза, на основании характерной клинической картины заболевания, лабораторных исследований, УЗИ молочной железы, цитологического исследования пунктата из молочной железы и маммографических методов исследования.

### **3.2 Результаты инструментальных исследований**

Нами была определена группа риска обследованных женщин. Из 355 женщин 320 (89,69%) произведено инструментальное обследование. Маммографическое исследование проводилась 188(52,5%) женщинам в возрасте свыше 35 лет. УЗИ молочных желез проводилась у 313(88,1%) пациенткам.

При обследовании женщин с патологиями молочной железы направленные в АООД было выявлено рак и предраковые заболевания молочной железы. Из 355 женщин было выявлено узловатая мастопатия-90; диффузно- фиброзная мастопатия-105; фиброаденома-49; фиброзно-кистозная мастопатия-106; болезнь Минца-3; рак молочной железы-2. Наибольшее число пациенток относилось к периоду менопаузы - 174 (49,01%), причем в 98 клинических случаях (27,6%) срок менопаузы превышал 5 лет. Сохранную менструальную функцию имели 102 пациенток (28,7%), у 1 (2,2%) больного диагностика рака молочной железы совпала с периодом климактерии. Всем 355 женщинам наряду

клинических обследований проводились и инструментальные обследования для достоверного диагноза.(Таблица 3.4.)

**Таблица 3.4.**

**МЕТОДЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.  
( Абсолютное количество)**

Методы исследования	Узловая мастопатия	Диф. мастопатия	Фиброаденома	ФКМ	Болезнь Минца	РМЖ	Всего (%)
1. Обзор. Маммография	<b>60</b>	<b>61</b>	<b>8</b>	<b>56</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>52,9</b>
2. Контрастная маммография	-	-	-	-	<b>2</b>	-	<b>0,6</b>
3. Рентгеноисследование органов груд.кл	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>17,7</b>

Из таблицы 3.4 видно, что маммография свыше 35 лет проводилось 52,9 % обследуемых, из них 31,9% женщин с патологией молочных желез была выявлена узловая мастопатия, в 32,4% случаев обнаружены диффузно-фиброзная мастопатия, далее 29,7 % ФКМ, 4,2 % случаев фиброаденома, у 1,06% женщин – РМЖ.

Меньше 35 лет женщины были обследованы методом ультразвукового исследования так как в молодом возрасте железистая ткань максимально чувствительна к лучевому воздействию, а также при маммографии в молодом возрасте не даёт ожидаемого результата из-за плотного фона молочной железы. (Таблица 3.5.)



**Таблица 3.5**

**МЕТОДЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ  
ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ( Абс. количество)**

Методы исследования	Узловая мастопатия	Диф. мастопатия	Фиброаденома	ФКМ	Болезнь Минца	РМЖ	Всего (%)
1. УЗИ	78	96	49	85	3	2	88
2. Доплер УЗИ	20	45	6	29	-	2	28
3. УЗИ+ Пункция	11	9	5	43	-	-	19,1
4. УЗИ+т репан биопсия	8	-	4	-	-	2	3,94

Из таблицы 3.5 видно что, проведено УЗИ молочной железы у исследуемого контингента 88% : из них у женщин 24,9 % случаев диагностировано узловая мастопатия; 30,6 % диффузно-фиброзная мастопатия; 15,6 % случаев у женщин выявлено фиброаденомы молочной железы ; 27.1 % ФКМ; 0,6 %(2 случаях) выявили РМЖ отдельно , а также проведено УЗИ в комбинированном варианте .

### **3.3 Результаты морфологических исследований**

В целях верификации диагноза определенным больным проводилась пункционная биопсия опухоли и цитологическое исследование. Цитологическое и гистологическое исследования материалов проводились в цитологической и гистологической лабораториях АООД. В цитологических исследованиях было выявлено ряд предраковых и раковых заболеваний. ( Таблица 3.6.)

**Таблица 3.6.**

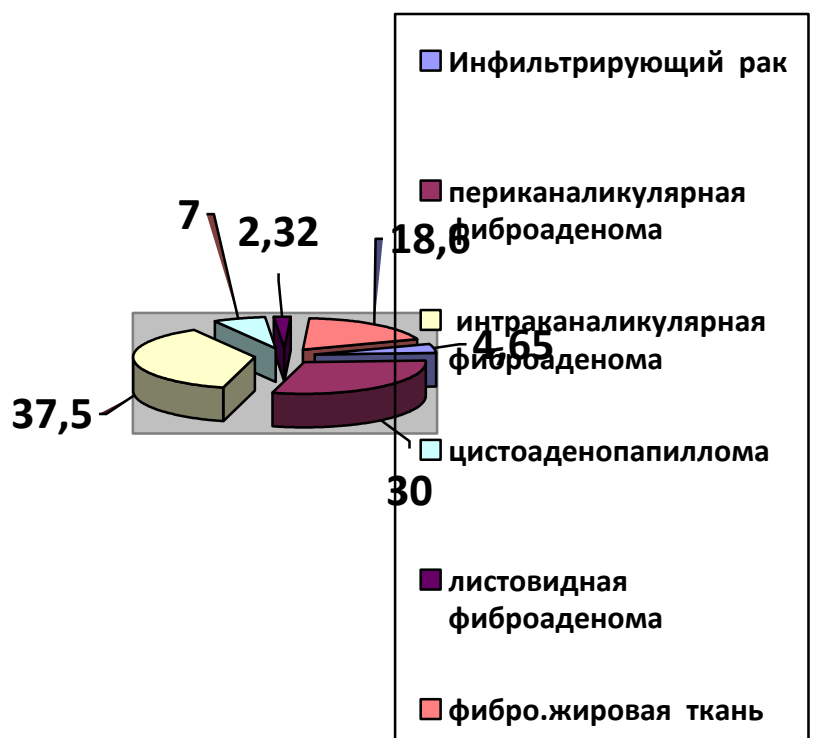
**МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖЕНЩИН С  
ПАТОЛОГИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ.( Абсолютное количество)**

Методы исследования	Узловая мастопатия	Диф. мастопатия	Фиброаденома	ФКМ	Болезнь Минца	РМЖ	Всего (%)
Цитол. Исследование	52	18	23		3	2	27,6
Гисто. исслед	8	-	30	-	3	2	12,1

В результате гистологического исследования препаратов полученные способом трепан-биопсии а также операционного материала выяснилось что, диагностировался инфильтрирующий рак – у пациенток 2 (4,65%): цистоаденопапиллома - у 3 больных (7,0%), интраканаликулярная фиброаденома– у 17 (37,5%), периканаликулярная фиброаденома-у 12 (30%) , листовидная фиброаденома – у 1 (2,32 %) случаях. (Диаграмма 3.1)

**Диаграмма 3.1.**

**Результаты гистологического исследования исследуемой группе женщин (%)**



В ходе общеклинических, функциональных, инструментальных методов исследования больных, были выявлены ряд сопутствующих заболеваний. (таблица 3.7)

У большинства пациенток имелось сочетание таких патологий как: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь – 29,9%, ИБС и патология легких (трахеобронхит, бронхиальная астма) – 9,6%, хронический гепатит и цирроз печени 3,4%, хронический холецистит и хронические колиты, заболевания гинекологических органов и пиелонефрит – 11,6%, ожирения и сахарного диабета – 9,3%. В прочие заболевания вошли хронические заболевания поджелудочной железы, ревматоидные полиартриты, остеохондроз позвоночника(8,1%). В итоге у больных обнаружено 89 патологий. Всем больным рекомендовано консультация соответствующих специалистов. Им была назначена нужное лечение дополнительно общеукрепляющей терапии, чтобы предотвратить осложнений сопутствующих заболеваний.

**Таблица. 3.7**

**Сопутствующие заболевание больных выявленных проф. Осмотре и направленных в АООД**

№	Сопутствующие болезни	Число патологий
1.	Сахарный диабет	8
2.	Миома матки	5
3.	Сальпингоофориты	6
3.	Гипертоническая болезнь ПА – III ст.	9
4.	Ишемическая болезнь сердца	12
4.	Ожирение	8
5.	Хронический колит	8
6.	Хронический холецистит	7
7.	Хронический пиелонефрит	6
8.	Хронический гепатит	3
9.	Хронический гастрит	3
11.	Цирроз печени	2
12.	Хронический бронхит	2
13.	Другие заболевания	4
	Итого	89

Из таблицы 3.7. видно что предопухолевые заболевания молочной железы протекают на фоне патологии печени и желчевыводящих путей, почек и мочевыводящих путей на фоне воспалительных процессов женских гениталии, неврозов, гипертонической болезни , сахарного диабета и ожирения. Наши данные ещё раз диктуют о необходимости укоренения онкологической настороженности в отношении патологии молочной железы, которое протекает при фоновых заболеваниях, по поводу которых женщины обращаются к врачам общей сети.

### **Заключение по 3 главе**

Как видно из данных, представленной во 3 главе, общее количество обследованных женщин составило 355. 25 пациентки были в возрасте до 30 лет; 41 — 30-34 лет; 36— 35-40 года; 44— 40-44 лет; 76- 45-49 лет ; 68- 50-54 лет; 65- 55-59 лет . Всех исследуемых женщин контингента проводились клинические инструментальные и морфологические исследования. Маммография в основном проводилась женщинам свыше 35 лет, а также проводились дополнительные рентгенологические исследования для подтверждения диагноза. Проведено УЗИ молочной железы у исследуемого контингента 88% : из них у женщин 24,9 % случаев диагностировано узловая мастопатия; 30,6 % диффузно-фиброзная мастопатия; 15,6 % случаев у женщин выявлено фиброаденомы молочной железы ; 27.1 % ФКМ; 0,6 %(2 случаях) выявили РМЖ отдельно , а также проведено УЗИ в комбинированном варианте . В целях верификации диагноза определенным больным проводилась пункционная биопсия опухоли и цитологическое исследование. Цитологическое и гистологическое исследования материалов проводились в цитологической и гистологической лабораториях АООД. В результате гистологического исследования препаратов полученные способом трепан-биопсии а также операционного материала выяснилось что, диагностировался инфильтрирующий рак – у пациенток 2 (4,65%):

цистоаденопапиллома - у 3 больных (7,0%), интраканаликулярная фиброаденома – у 17 (37,5%), периканаликулярная фиброаденома-у 12 (30%) , листовидная фиброаденома – у 1 (2,32 %) случаях. В ходе общеклинических, функциональных, инструментальных методов исследования больных, были выявлены ряд сопутствующих заболеваний.

У большинства пациенток имелось сочетание таких патологий как: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь – 29,9%, ИБС и патология легких (трахеобронхит, бронхиальная астма) – 9,6%, хронический гепатит и цирроз печени 3,4%, хронический холецистит и хронические колиты, заболевания гинекологических органов и пиелонефрит – 11,6%, ожирения и сахарного диабета – 9,3%. В прочие заболевания вошли хронические заболевания поджелудочной железы, ревматоидные полиартриты, остеохондроз позвоночника(8,1%). Всем женщинам после установки диагноза было проведено соответствующее лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы ранней диагностики и лечения РМЖ всегда была одной из актуальных. Ежегодно во многих странах мира выходят сотни публикаций, посвящённых профилактике, диагностике, лечению РМЖ и реабилитаций женщин, больных этой серьёзной онкологической патологией. Обостренное внимание к этой проблеме связано, прежде всего, с тем, что согласно данным ВОЗ (2010), новообразования молочной железы, наряду с опухолями легких и желудка, относятся к трем главным и наиболее частым формам рака [1,2,8,10,12].

Современная онкологическая наука и практика добилась значительных успехов в выявлении злокачественных новообразований. Наряду с многоплановыми и широкомасштабными исследованиями теории онкогенеза, молекулярных, вирусогенетических, гормональных механизмов трансформации тканей молочной железы в опухолевую ткань, проводятся углубленные исследования по изучению распространенности, болезненности и смертности от РМЖ.

В этой связи, предпринятые за последние годы эпидемиологические исследования, на различных территориях и в различных этнических группах показали что максимальные и минимальные показатели заболеваемости РМЖ в странах колеблются 3,0-9,6 [20].

Более половины случаев РМЖ (579 тыс.) ежегодно регистрируется в Северной Америке, Западной Европе, Австралии и Новой Зеландии, где РМЖ возникает у 6% женского населения на протяжении жизни (до 75 лет). Такая же частота этих опухолей в Аргентине и Уругвае. Самая низкая частота РМЖ наблюдается в Африке (южные Сахары), Юго-Восточной Азии и в Японии, где вероятность заболеть РМЖ составляет одну треть по сравнению с Западом (у 2% женщин на протяжении жизни до 75 лет). Российская Федерация и страны Центральной и Восточной Европы занимают по частоте РМЖ промежуточное положение. В Российской Федерации ежегодно выявляется около 50 тыс. новых случаев РМЖ [2, 3].

В Узбекистане рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости женщин 7,5 на 100000 населения (18,42%). В возрастной группе 40-55 лет рак молочной железы - основная причина смертности женского населения [12].

Изучение распространение рака в Узбекистане было начато еще в 1970г. За последние 15 лет в Узбекистане значительно внимание уделяется причинно-следственным факторам онкологической патологии органов репродуктивной системы у женщин [ 2,12].

Изучая связей между частотой отдельных форм злокачественных опухолей и комплексом краевых особенностей обычаев, привычек медицинской образованности населения , условия труда и быта с позиции влияния цивилизации, урбанизации и внешней среды на распространения РМЖ разработаны некоторые патогенетические факторы риска [ 14].

Разноречивость данных литературы требует более глубокого патогенетического изучения проблем распространения РМЖ в Узбекистане общем и в Андижанской области частности.

Настоящая работа , по сути дела является фрагментом столь большой и важной для здравоохранения Узбекистана научной проблемы по выявлению заболеваемости и методов лечения.

По данным множество авторов , несмотря на коренное улучшение ранней диагностики злокачественных опухолей молочной железы основное количество больных поступают в поздних стадиях патологии, начиная с II - III стадии процесса.

Нами было изучено отчёты о профилактических осмотрах 10 000 женщин, жительниц Андижанской области, которым проводились за 2010-2014 гг. профилактические медицинские осмотры по раннему выявлению онкологических патологий молочных желез и репродуктивных органов. Общее количество обследованных женщин составило 355. 25 пациентки были в возрасте до 30 лет; 41 — 30-34

лет;36— 35-40 года; 44— 40-44 лет;76- 45-49 лет ;68- 50-54 лет; 65- 55-59 лет . Всех исследуемых женщин контингента проводились клинические инструментальные и морфологические исследования. Маммография в основном проводилась женщинам свыше 35 лет, а также проводились дополнительные рентгенологические исследования для подтверждения диагноза. Проведено УЗИ молочной железы у исследуемого контингента 88% : из них у женщин 24,9 % случаев диагностировано узловатая мастопатия; 30,6 % диффузно-фиброзная мастопатия; 15,6 % случаев у женщин выявлено фиброаденомы молочной железы ; 27.1 % ФКМ; 0,6 %(2 случаях) выявили РМЖ отдельно , а также проведено УЗИ в комбинированном варианте . В целях верификации диагноза определенным больным проводилась пункционная биопсия опухоли и цитологическое исследование. Цитологическое и гистологическое исследование материалов проводились в цитологической и гистологической лабораториях АООД. В результате гистологического исследования препаратов полученные способом трепан-биопсии а также операционного материала выяснилось что, диагностировался инфильтрирующий рак – у пациенток 2 (4,65%): цистоаденопапиллома - у 3 больных (7,0%), интраканаликулярная фиброаденома– у 17 (37,5%), периканаликулярная фиброаденома-у 12 (30%) , листовидная фиброаденома – у 1 (2,32 %) случаях. Всем женщинам после установки диагноза было проведено соответствующее лечение.

Результаты свидетельствуют о том, что вклад маммографии в снижение смертности от рака молочной железы ниже, чем считалось ранее. Все, что может быть достигнуто с помощью скрининга, – это более ранняя диагностика опухолей с хорошим прогнозом, за счет чего и происходит снижение смертности в группе.

### **Выводы:**

1. Организация целенаправленных профилактических осмотров в районных многопрофильных поликлиниках, позволяет раннего



выявления патологии молочных желез и репродуктивных органов женщин. Способствует обучению женщин к самообследованию и раннему обращению к врачебной помощи

2. Профилактические осмотры позволяют выделить групп повышенного риска заболевания молочной железы и репродуктивных органов женщин для дальнейшего целенаправленного обследования и лечения предраковых заболеваний в условиях онкодиспансера. Выявляемость предраковых заболеваний молочных желез 353 на 10000 осмотренных.

3. Выявление РМЖ в ранних стадиях улучшает отдалённые лечения и прогноз заболевание. Выявляемость РМЖ 2 на 10000 обследованных.

## **Практические рекомендации:**

1. Профилактические осмотры необходимо планировать определенной периодизацией для раннего выявления предопухолевых состояний и опухолей молочной железы и репродуктивной системы женщин использованием простых, доступных методов исследования.

2. Обучение женщин по методу самообследования молочной железы повышает эффективность профилактических осмотров.

3. Рекомендуется два раза в год провести активное посещение женщин выше 35 летнего возраста к маммологу и онкогинекологу для профилактических осмотров.

### Список используемых литератур:

1. Аксель Е.М. // Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. В кн.: Образовательный курс Европейского общества по медицинской онкологии. Москва, 20-21 июня 2006, с. 196-198.
2. Алимходжаева Л.Т. Пути улучшения результатов лечения местно-распространенного рака молочной железы. Ташкент-2011 г. С. 37-41.
3. Бабышкина Н.Н., Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Гарбуков Е.Ю. Иммунологические параметры и уровень продукции цитокинов у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы // Цитокины и воспаление. 2006. - Т. 5, №1.-С. 37-43.
4. Бессмельцев С.С. Современные подходы к лечению анемии у больных со злокачественными новообразованиями // Онкология. — 2008. Т. 10, №. - С. 275-283.
5. Бережной А. Е., Гнучев Н. В., Георгиев Г. П. и соавт. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 669-683.
6. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы // Вопр. онкол – 2005. – Т. 51, № 4. – С. 434-443.
7. Боброва Т.С., Чуев Ю.В. Исследование опухолей ассоциированных белков в тканях и сыворотках крови больных карциномами молочной железы // Медицинская иммунология. 2006. - Т. 8 - № 5-6 - С. 645.
8. Гранов А. М., Молчанов О. Е. Канцерогенез и иммунобиология. Фундаментальные и клинические аспекты // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 401-409.
9. Козлов В. А. Гомеостатическая пролиферация лимфоцитов в аспекте иммунопатогенеза различных заболеваний // Иммунология. – 2006. - № 6. – С. 378-382.

10. Литвиенко О.О. Роль иммунокоррекции в комплексном лечении рака молочной железы. //Здоровье женщины 2012г №1. Украина. С.134-137.
11. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Дологов В.В. Лабораторная гематология.- М.- Тверь: Триада, 2006. 224с.
12. Наврузов С.Н. , Худайкулова А.Т. «Социально-экономические последствия смертности женщин от рака молочной железы в Республике Узбекистан»// «Актуальные проблемы опухолей головы-шеи» Журнал - 2014 г. стр.6-7.
13. Орлова Р.В., Чернецова Л.Ф., Матвеева О.Н. Анализ влияния программной полихимиотерапии на клиническое состояние, биохимические и иммунологические показатели гомеостаза у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. — 2007.-Т. 53, N4.-С. 414-418.
14. Тимофеева М.Е., Алимходжаева Л.Т., Атабекова К.Ю. и др. Состояние противоопухолевого иммунитета в мониторинге эффективности лечения местно-распространенного рака молочной железы// Мат. I Конгресса онкологов РУз. «Актуальные проблемы онкологии». Ташкент, 2005, С.445-446.
15. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы / Под ред. Семиглазова В.Ф. – М.: Медпресс-информ. 2009. –172 с.
16. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неоадьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы.– М.: Медицинское информационное агенство, 2008. – 287 с.
17. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неинвазивные опухоли молочной железы. – СПб, 2006. – 349 с.
18. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Медицинская иммунология. 2005. - Т. 7 - №4. - С. 347.
19. Черных Е. Р., Курганова Е. В., Сенюков В. В. и др. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе // Цитокины и воспаление. – 2005. - № 2. – С. 45-53.

20. Чиссов В.И., Дарялов С.Л. “Онкология” Москва – 2008г
21. Albain U., Paik S., Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive early breast cancer using multigene assays. // *The Breast*. – 2009. – Vol. 18. – P. 141-145.
22. Amin A., Shriver C., Henry L. et al. Breast cancer screening compliance among young women in a free access healthcare system // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 97. – P. 20-24.
23. Black W. Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design consideration for imaging tests // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3252-3260.
24. Cleator S., Heller W., Coombes R.C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 235-244.
25. Curigliano G., Viale G., Bagnardi V. et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5693-5699.
26. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Editors: Perry N., Broeders M., de Wolf C., Holland R., Von Karsa L. // International Agency for Research on Cancer. – Lyon, France, 2006
27. Boyle P. Breast cancer control: Signs of progress, but more work required // *The Breast*. – 2005. – Vol. 17 – P. 429-438.
28. Hickman S.P., Turka L.A. Homeostatic T cell proliferation as a barrier to T cell tolerance // *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005. – V. 361, № 1461. – P. 1713-1721.
29. Hofseth L.J., Wargovich M.J. Inflammation, cancer, and targets of ginseng // *J Nutr.* 2007. V. 137, № 1. — P. 183-185.
30. Leone G., Pagano L., Ben-Yehuda D., Voso M.T. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence // *Haematologica*. 2007. – V. 92(10). – P. 1389-1398.

31. Bacacs T., Mehrishi J. N. Breast and other cancer dormancy as a therapeutic endpoint: speculative recombinant T cell receptor ligand (RTL) adjuvant therapy worth considering? // *BMC Cancer*. – 2010. – Vol. 10. – P. 251 -256.
32. Boulos S., Gadallah M., Neguib S. et al. // *Breast*. — 2005. — V. 14, N 5. — P. 340—346.
33. Jatoi I., Anderson W.F. // *Curr. Probl. Surg.* — 2005. — V. 42, N 9. — P. 620—681.
34. Curiel T.J. Treg and rethinking cancer immunotherapy // *The Journal of Clinical Investigation*. - 2007. - Vol.117, № 5. - P. 1167-1174.
35. DeNardo D. G., Coussens L. M. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression // *Breast Cancer Res.* - 2007. – Vol. 9, № 4. – P. 212-220.
36. DeNardo D. G., Johansson M., Coussens L. M. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis // *Cancer Metastasis Rev.* – 2008. – Vol. 27, № 1.- P. 11-18.
37. Goldhirsch A et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007.
38. Hudis C.A. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. // *N. Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 39-51.
39. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer—present status and open issues // *Brest Cancer*. – 2007; 14 (1): 81–87.
40. Karnon et al. *Ann Oncol*. 2006;17(suppl 9):ix109. Abstract 295P.
41. Klein G. Toward a genetics of cancer resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 859-863.

42. Kurtenkov O., Klaamas R., Rittenhouse-Olson K. Et al. IgG immune response to tumor-associated carbohydrate antigens (TF, Tn,  $\alpha$ Gal) in patients with breast cancer: impact of neoadjuvant chemotherapy and relation to the survival // *Exp. Oncol.* – 2005. – Vol. 27., № 2. – P. 136 – 140.
43. Li Y., Liu S., Margolin K., Hwu P. Summary of the primer on tumor immunology and the biological therapy of cancer // open access article distributed under the terms of the creative commons attributions license. – 2008. – <http://creativecommons.org/>
44. Nicolini A., Carpi A. Immune Manipulation of Advanced Breast Cancer: An Interpretative Model of the Relationship Between Immune System and Tumor Cell Biology // *Medical Research Reviews.* – 2009. – Vol. 29. - № 3. – P. 436-471.
45. Moss S.M., Cuckle H., Evans A. et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years ‘follow up: a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 2053-2060.
46. National comprehensive cancer network: guidelines for treatment of cancer by site // Jenkintown, PA, NCCN. – 2008.
47. Sepah S. C., Bower J. E. Positive affect and inflammation during radiation treatment for breast and prostate cancer // *Brain behave. Immune.* – 2009. Vol. 23, № 8. – P. 1068-1072.
48. Standish L., Sweet E. S., Novack J. et al. Breast Cancer and the Immune System // *Journal of the Society for Integrative Oncology.* – 2008. – Vol. 6, № 4. – P.158-168.
49. Swann J.B., Smyth M.J. Immune surveillance of tumors // *The Journal of Clinical Investigation.* - 2007. - Vol.117, № 5. - P. 1137-1146.
50. Xie Y., Bai O., Yuan J. et al. Tumor apoptotic bodies inhibit CTL responses and antitumor immunity via membrane-bound transforming growth factor-beta1 inducing CD8+ T-cell anergy and CD4+ Tr1 cell responses // *Cancer Res.* - 2009. - Vol. 69, N 19. - P. 7756- 7766.

- 51.Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. Иммунорегуляторные CD25+CD4+ Т-клетки // Российский биотерапевтический журнал. - 2006. - Т. 5, № 2. - С.13 — 20.
- 52.Demicheli R., Retsky M. W., Hrushesky W. J. M. et al.The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations // Ann. Oncol. – 2008. Vol. 19, № 11. – P. 1821-1828.
- 53.Zhang P., Su D.M., Liang M., Fu J. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. // Mol. Immunol. 2008. - V. 45. - N 5. - P. 1470-1476.
54. Zlotnik A. Chemokines and cancer. // Int. J. Cancer. 2006. - V. 119, N 9. - P. 2026-2029.
55. Zitvogel L., Apetoh L., Ghiringhelli F., Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. // Nature reviews immunology. – 2008. – Vol. 8. – P. 59-73.
- 56.Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 646-674.
57. Hornychova H., Melichar B., Tomsova M. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma // Cancer Invest. – 2008. – Vol. 26, № 10. – P.1024-1031.
58. Juang C. M., Hung C. F., Yeh J. Y. Regulatory T cells: potential target in anticancer immunotherapy // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol. 46, N 3. - P. 215-221.
59. Yasunaga H., Ide H., Imamura T. et al. Women's anxieties caused by false positives in mammography screening: a contingent valuation survey // Breast Cancer Res Treat. – 2007. – Vol. 8. – P. 235-244.
- 60.Zackrisson S., Andersson I., Janzon L. et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Mamomammographic screening trial: follow up study // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 689-692.