

*Осомбаева А.М., Макимбетов Э.К., Райымбекова Б.Р., Сулайманкулова Ж.Ч.***ЭМЧЕК БЕЗДЕРИНДЕГИ РАКТЫН АЛГАЧКЫ ФОРМАСЫН
АНЫКТООДОГУ КЫЙЫНЧЫЛЫКТАР***Осомбаева А.М., Макимбетов Э.К., Райымбекова Б.Р., Сулайманкулова Ж.Ч.***ТРУДНОСТИ В ВЫЯВЛЕНИИ РАННИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***A.M. Osombaeva, E.K. Makimbetov, B.R. Raiymbekova, Zh.Ch. Sulaimankulova***DIFFICULTIES IN DETECTING EARLY FORMS OF BREAST CANCER**

УДК: 618.19-006

Эмчек бездеринин рак оорусу аялдардын онкологиялык патологиясынын түзүмүндө дүйнө жүзү боюнча биринчи орунду ээлейт. Өлүм түзүмүндө дагы баштагыдай эле биринчи орунда. Акыркы 10 жылда Россияда маммологиялык скринингдин киргизилишине байланыштуу I - II баскычтарда табылган патологиянын үлүшү басымдуулук кылат (65%). Кыргызстанда жалпы республикалык скринингдик программалардын жоктугунан, оорулардын жана өлүмдүн жогорку көрсөткүчтөрүнүн өсүү тенденциясы сакталып калууда. Изилдөөнүн максаты: клиникалык экспертизанын маалыматтарынын негизинде эмчек бездеринин рагынын ракка чейинки жана алгачкы формаларынын диагностикалык критерийлерин аныктоо. Бул изилдөө эки борбордо жүргүзүлдү: Улуттук онкология жана гематология борборунда, Бишкек шаарында жана Герцен атындагы Москва изилдөө онкологиялык институтунда, Москва шаарында. Инвазияга чейинки жана инвазивдик (cT1-2NoMo) рак формалары менен ооруган бейтаптар (n = 228) кабыл алынган. Изилдөөнүн жүрүшүндө эмчектин оң жана сол тарабы бирдей пропорцияда жабыркагандыгы аныкталды, ультра-үндүү диагностика жана маммография боюнча баштапкы ишииктин көлөмү MNIOde NCOiGee салыштырмалуу аз болду. Ошондой эле, эмчек бездеринин рагын эрте аныктоо боюнча иш-чараларды күчөтүү зарыл экендиги аныкталып, бул дарылоонун натыйжалуулугун, клиникалык натыйжаларын жана бейтаптын аман калышын бир кыйла жакшыртат.

Негизги сөздөр: эмчек бездеринин рагы, баштапкы баскычтар, ишииктин көлөмү, диагностика, ультра-үндүү диагностика, маммография.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре женской онкологической патологии в мире. В структуре смертности РМЖ по-прежнему находится на первом месте. В связи с внедрением маммологического скрининга в России за последние 10 лет удельный вес выявленной патологии на I-II стадии превалирует (65%). В Кыргызстане в связи с отсутствием общенациональных программ скрининга, до сих пор сохраняются тенденции к росту заболеваемости и высокие показатели смертности. Определить диагностические критерии предраковых и начальных форм рака молочной железы по данным клинического обследования. Данное исследование проводилось в двух центрах: в Национальном центре онкологии и гематологии, г.Бишкек и в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. Герцена, город Москва. Были взяты больные с преинвазивными и начальными формами инвазивного (cT1-2NoMo) рака молочной железы (n=228). В ходе исследования обнаружено, что в одинаковой пропорции поражались правая и левая молочные железы, размеры первичной опухоли по ультразвуковому исследованию и маммографии были меньше в МНИОИ, чем в НЦОиГ. Также

обнаружено, что необходимо усилить мероприятия по раннему выявлению рака молочной железы, что значительно улучшит эффективность лечения, клинические исходы и выживаемость пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, начальные стадии, размеры опухоли, диагностика, ультразвуковое исследование, маммография.

Breast cancer (PMW) ranks first in the structure of female oncology in the world. In the structure of mortality, the RMW is still in the first place. In connection with the introduction of mammological screening in Russia over the past 10 years, the proportion of detected pathology at stage I-II prevails (65%). In Kyrgyzstan, due to the lack of nationwide screening programmes, morbidity trends and high mortality rates still persist. Is to determine the diagnostic criteria for precancerous and initial forms of breast cancer according to a clinical examination. This study was conducted in two centers: at the National Center for Oncology and Hematology, the city of Bishkek and at the Herzen Moscow Research Cancer Institute, the city of Moscow. Patients with pre-invasive and initial forms of invasive (cT1-2NoMo) breast cancer (n = 228) were taken. During the research it is revealed that in an identical proportion the right and left sides of a breast were surprised, the sizes of primary tumor on ultrasonography and mammography were less in MNIOI, than in NЦОиГ. It was also found that it is necessary to strengthen early detection of breast cancer, which will significantly improve the effectiveness of treatment, clinical outcomes and survival of patients.

Key words: breast cancer, initial stages, tumor size, diagnostics, ultrasound, mammography.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой в онкологии. В структуре женской онкологической заболеваемости в большинстве стран мира РМЖ занимает первое место [1]. Из 18 миллионов больных раком в мире в 2018 году было зарегистрировано более 2 миллионов пациентов РМЖ. Из всех больных женщин со злокачественными новообразованиями практически каждая 4-я женщина это больная РМЖ. Самые высокие уровни заболеваемости РМЖ зарегистрированы в странах Северной Америки, Австралии, Западной Европе и Новой Зеландии [2].

Начальный рак молочной железы, по данным разных авторов, встречается в 15-25%. Профилактические мероприятия с помощью маммографии способствовали раннему выявлению РМЖ, причем на начальных стадиях [3]. При этом, маммография может определить преинвазивные формы РМЖ, которые на

снимках представлены микрокальцинатами. Микрокальцинаты по данным различных авторов встречаются в 50-90% случаев преинвазивного рака или карциномы *in situ*. Средний возраст больных колеблется в пределах 51-59 лет, крайне редко встречается у мужчин (7%) [4]. Чаще всего предраковые состояния проявляется бессимптомным течением и скоплениями на маммограммах микрокальцинатов (до 75%). Реже выявляются небольшие участки уплотнения и деформации. Протоковая карцинома *in situ* или преинвазивный протоковый рак, представляет собой рак протоков, характеризующийся различными типами роста, такие как солидные, папиллярные, крибозные и угревидные [5].

Согласно современной классификации предраковых поражений молочной железы существуют следующие виды неоплазий – лобулярная, интрадуктальная (внутрипротоковая) пролиферативная, включающая протоковую, эпителиальную, атипическую гиперплазию, протоковую карциному *in situ*; микроинвазивную карциному; интрадуктальные папиллярные новообразования (центральная папиллома, периферическая папиллома, атипическая папиллома, внутрипротоковая папиллярная карцинома и внутрикистная папиллярная карцинома) [6,7].

Цель исследования – определить диагностические критерии предраковых и начальных форм рака молочной железы по данным клинического обследования.

Материал и методы исследования. Материалом исследования явились больные с преинвазивными и начальными формами инвазивного (сT1-2NoMo) злокачественных новообразований молочной железы. Были сформированы две группы пациенток – в г. Бишкеке (Национальный центр онкологии и гематологии Минздрава Кыргызской Республики или 1-я группа, n=110) и в г. Москве (Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Радиологии» Минздрава России, 2-я группа n=108). Исследование было ретроспективным, сплошным и не рандомизированным. Все больные, вошедшие в исследование – женщины. Сведения о больных получены из следующих источников: карты диспансерного наблюдения, истории болезни, операционные журналы, журналы регистрации исследований в патоморфологической лаборатории, данные личного обследования. Критериями включения в исследование в обеих группах больных явились: рак *in situ*, I и IIa стадии опухолевого процесса, морфологическое подтверждение диагноза, иммуногистохимическое исследование пациенток. Критериями исключения в исследования в

обеих группах больных явились: возраст старше 90 лет, тяжелая соматическая патология, требующая длительной терапевтической коррекции (легочная, сердечная и почечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения), сочетание с инвазивным РМЖ или злокачественной опухолью другой локализации, распространенный опухолевый процесс (III-IV стадии).

Использованы статистические методы исследования, используемые в биомедицине, в частности программа «SPSS-16». Для изучения достоверности использован критерий согласия Пирсона или критерий согласия (Хи-квадрат) – непараметрический метод, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Для выборок маленьких размеров использован точный тест Фишера.

Результаты исследования. При изучении локализации опухоли в зависимости от стороны поражения (правая или левая) было отмечено, что в 1-й группе правая молочная железа поражалась чаще, чем во 2-й, но не достоверно ($z = 0,542$, $p > 0,05$).

При сравнении средних размеров опухоли в двух группах было обнаружено, что во 2-й группе размеры ($1,587 \pm 0,18$ см) были статистически достоверно меньше чем в 1-й группе ($2,226 \pm 0,21$ см) – $p < 0,05$.

При ультразвуковом исследовании молочных желез в обеих группах больных диагноз злокачественности опухоли был выставлен в равных пропорциях – 58,3% в 1-й и 53,6 – во второй.

Также равные пропорции были выявлены при выставлении диагноза «подозрение» 28,7% во 2-й и 26,4 – в 1-й группах.

Диагноз «фиброаденома» в два раза чаще устанавливался в НЦОиГ (5,4%), чем в МНИОИ им. Герцена (2,8%), что было статистически достоверно значимым ($p < 0,001$). Выраженная разница в постановке предварительного диагноза была обнаружена при узловой мастопатии. Данная патология определялась в 2 (1,8%) случаях во 2-й, чем в первой группе (10,0%). В одном случае в НЦОиГ был поставлен диагноз воспалительного процесса (мастит), тогда как в МНИОИ такого диагноза не было. По таким патологиям, как внутрипротоковая папиллома, внутрипротоковая карцинома или киста молочной железы, выраженных различий в двух центрах не было выявлено. Имелась значительная разница по такому диагнозу, как фиброзно-кистозная мастопатия, который достоверно чаще выставлялся в МНИОИ им. Герцена

(6 или 5,6%), по сравнению в НЦОиГ – в 1 случае (0,9%).

Таким образом, диагноз злокачественной опухоли или подозрение на РМЖ по результатам УЗИ, были выставлены в обоих центрах примерно с одинаковой частотой. Суммарно эти патологии были определены в 94 случаях (87,0%) из 108 в МННОИ и в 88 случаях (79,9%) в НЦОиГ. Следовательно, при первичном обследовании с помощью УЗИ, диагноз рака или подозрения на рак в МННОИ выставлялся несколько чаще, чем в условиях НЦОиГ (z -критерий = 1,399). Тем не менее, определенная тенденция в пользу более частого установления диагноза «рак» в МННОИ, по сравнению с НЦОиГ, имеется. Чувствительность сонографии в НЦОиГ составила 79,9%, а в МННОИ – 87,0%.

Маммография была выполнена у 43 пациенток в 1-й группе, что составило 39,1% и у 79 пациенток во 2-й группе (73,1%) ($z = 5,064$, $p < 0,001$). При этом признаки подозрения на рак были выявлены в 15,2% и 16,3%, во 2-й и 1-й группах, соответственно ($p > 0,05$). Диагноз «узловая мастопатия» во второй группе был выставлен в 3 случаях, а в 1-й – ни в одном. В 1-й группе в 4 случаях была диагностирована фиброаденома. В МННОИ диагноз фиброаденомы или доброкачественного поражения молочной железы отсутствовал. Однако в МННОИ в нескольких случаях маммографически выставляли абсцесс (1,3%), фиброз (1,3%), микрокальцинаты (3,8%) и внутрипротоковую папиллому (1,3%). Также в 3 случаях патология не была обнаружена. Из этих трех пациенток в одном случае пациентке было 61 год, размеры образования были равны 1,2 см., что было установлено при УЗИ. Гистологически далее было получено следующее заключение: Ц 36768-86/оп: на фоне внутрипротоковой папилломы – инфильтративный протоковый рак G2 (6 баллов) с кровоизлиянием по периферии узла, в 7 лимфоузлах метастазов нет. В двух остальных случаях наблюдалась аналогичная ситуация. Т.е. внутрипротоковая папиллома была обнаружена только после гистологического исследования. В случае с абсцессом, который был выставлен маммографически, позже гистологически было обнаружено следующее – препарат Ц 6827-35: стенки кисты представлены тканью молочной железы с аденозом выраженной диффузно-очаговой воспалительной инфильтрацией стромы, пролиферацией и очагами атипической гиперплазии эпителия протоков до карциномы *in situ*. Сравнить достоверность и статистическую значимость этих маммографических заключений в отношении выставленных доброкачественных поражений в обоих центрах не представляется возможным из-за малого числа наблюдений.

В целом клинически по результатам общих методов исследования (пальпация, УЗИ и маммография) первая стадия была установлена в обоих центрах примерно с одинаковой частотой – в 43,1% в МННОИ и в 50,0% - в НЦОиГ. Разность не достоверна ($z = 0,959$, $p > 0,05$). Клиническая стадия II была установлена также примерно в одинаковых случаях – в 39,4% в МННОИ и в 42,7% случаев в НЦОиГ ($z = 0,437$, $p > 0,05$). Статистически достоверная разница была получена при сравнении диагноза – карцинома *in situ* между двумя центрами ($z = 2,14$; $p < 0,05$). Следовательно, можно достоверно утверждать, что диагноз рака *in situ* чаще устанавливался в МННОИ им. Герцена, чем в НЦОиГ.

Чувствительность маммографии составила в МННОИ 73,4% и 67,4% в НЦОиГ. При сравнении этих значений, разность была статистически не достоверной ($p > 0,05$).

Таким образом, важной стратегией является обнаружение рака на ранней стадии, когда возможно излечение. Для маммографического скрининга требуются ресурсы, которые не всегда имеются в странах с низким экономическим развитием. Об этом свидетельствуют данные, полученные в Кыргызстане. Так, только треть больных смогли пройти маммографическое исследование. По литературным данным, клиническое обследование груди и самообследование груди не показали снижения смертности от рака груди. Несмотря на усилия по продвижению раннего выявления, препятствия для раннего выявления в странах с низким уровнем дохода сохраняются, и эти препятствия возникают не только из-за бедности и неграмотности, но также из-за психосоциальных и культурных проблем, присутствующих в этих государствах. Очевидно, что существует множество проблем, связанных с ранним обнаружением в Кыргызстане, которые необходимо решить.

Выводы:

- 1) При начальном раке молочной железы средний возраст пациенток в двух рассматриваемых центрах онкологии был одинаковым. В одинаковой пропорции поражались правая и левая молочные железы.
- 2) Отмечены статистически достоверно меньшие размеры первичной опухоли при ультразвуковой сонографии в МННОИ им. Герцена, по сравнению с НЦОиГ.
- 3) Диагноз злокачественного процесса и подозрение на опухоль одинаково диагностировались в двух центрах.
- 4) Маммографическое исследование было более доступным в МННОИ, чем в НЦОиГ, что связано с организационными и техническими проблемами в последнем учреждении.

5) Диагноз «карцинома in situ» достоверно чаще устанавливали в МННОИ, по сравнению с НЦОиГ.

6) Чувствительность маммографии в МННОИ и НЦОиГ составила 73,4% и 67,4%, соответственно.

7) Необходимо усилить мероприятия по раннему выявлению рака молочной железы, что значительно оптимизирует эффективность лечения и улучшит клинические исходы и выживаемость

Литература:

1. Ahmad A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. Adv Exp Med Biol. 2019. vol.1. no. 152. P.1-7.
2. DeSantis C.E., Ma J., Goding Sauer A., Newman, L.A., Jemal, A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA Cancer J Clin. 2017. vol. 67 (6). P.439-448.
3. Aidan T. Manning, Anne Eaton, Michelle Azu, Michelle Sampson, Sujata Patil, Diana Godfrey, Ayshe A. Beesen, Laura Liberman, and Mary L. Gemignani. Breast Cancer Screening at the Breast Examination Center of Harlem. Ann Surg Oncol. 2015. vol. 22 (6). P. 2026-2033.
4. Божок А.А. Оптимизация лечения раннего и местно-распространенного рака молочной железы / Дисс. доктора мед. наук, ВАК РФ 14.00.1 – СПб., 2006. - 220 с.
5. Donaldson A.R., McCarthy C., Goraya S., Pederson H.J., Sturgis C.D., Grobmyer S.R., Calhoun B.C. Breast cancer risk associated with atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ initially diagnosed on core-needle biopsy. Cancer. 2018. vol. 1. no. 124 (3). P.459-465.
6. Cutuli B. Ductal carcinoma in situ in 2019: Diagnosis, treatment, prognosis. Presse Med. 2019. vol. 48(10). P.1112-1122.
7. Jacklyn G., Morrell S., McGeechan K., Houssami N, and Barratt A. Carcinoma in situ of the breast in New South Wales, Australia: Current status and trends over the last 40 year. Breast. 2018. vol. 37. P.170-178.
8. Семетей К.А., Макимбетов Э.К. Тройной негативный рак молочной железы. / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2017. №. 1. С. 74-76.