

УДК:616-006.66

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК, ПРОЛЕЧЕННЫХ В ГАУЗ СО ГКБ №40

Суздalov Антон Андреевич¹, Гайсина Эльвина Ильфатовна¹, Сарапулова Арина Сергеевна¹, Усынин Иван Георгиевич^{1,2}, Демидов Сергей Михайлович^{1,2}

¹Кафедра онкологии и лучевой диагностики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных типов рака среди женщин по всему миру. В последние годы уровень смертности среди населения западных стран снизился, особенно в более молодых возрастных группах, но рак молочной железы по-прежнему остается ведущей причиной смертности женщин во всем мире от рака. **Цель исследования** – комплексная оценка лечения и диспансерного наблюдения пациенток с диагнозом: «Рак молочной железы, C50.x», установленным в 2018 году на базе ГАУЗ СО «ГКБ № 40», онкомаммологическое отделение. **Материал и методы.** В статье описаны статистические данные, которые были получены в результате анализа историй болезней пациентов онкомаммологического отделения больницы ГАУЗ СО ГКБ № 40 с использованием региональной онкологической информационной базы ГАУЗ СО «ОНКОР». Были отобраны пациенты по разным возрастным категориям: 20-40, 41-50, 51-60, 60 и старше лет с диагнозом: «Рак молочной железы, C50.x». **Результаты.** Были проанализированы сопутствующие социально-значимые заболевания, онкологический анамнез, наследственность, наличие ожирения, индекс массы тела, результаты иммуногистохимического анализа биопсийных материалов, сроки ремиссии и рецидива, проведенное лечение, включающее в себя лучевую терапию, химиотерапию и хирургическое вмешательство. Проведена оценка эффективности проведенной терапии и исходы 5-ти летней выживаемости у пациентов. **Выводы.** У женщин с высоким индексом массы тела, которые наблюдаются в рамках диспансеризации заблаговременно можно ожидать более злокачественный подтип рака молочной железы, если они встретятся с данным заболеванием в жизни; пациентки с раком молочной железы и степенью злокачественности G=0 требуют более внимательного подхода к выбору каскада лечения (особенно лекарственной терапии); требуется дополнительный анализ ситуации в амбулаторном наблюдении пациенток с раком молочной железы, особенно лиц младше 50 лет. **Ключевые слова:** рак молочной железы, пятилетняя выживаемость при раке молочной железы, эффективность комплексного лечения рака молочной железы.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX BREAST CANCER TREATMENT IN PATIENTS TREATED AT GAUZ SO GKB NO. 40.

Suzdalov Anton Andreevich², Gaisina Elvina Ilfatovna², Sarapulova Arina Sergeevna², Usynin Ivan Georgievich^{1,2}, Demidov Sergei Mikhailovich^{1,2}

¹Department of Oncology and Radiation Diagnostics

Ural State Medical University

²GAUZ SO GKB №40

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Breast cancer is one of the most common types of cancer among women worldwide. Death rates in Western populations have declined in recent years, especially in younger age groups, but breast cancer remains the leading cause of cancer-related death in women worldwide. **The aim of the study** is a comprehensive assessment of the treatment and outpatient observation of patients with the diagnosis: «Breast cancer, C50.x», established in 2018 at the City Clinical Hospital № 40, oncology department. **Material and methods.** In the article, statistical data obtained as a result of the analysis of medical records of patients with breast cancer in the oncology department of the Clinical Hospital № 40 using the regional oncological information base «ONKOR» are described. Patients were selected according to different age categories: 20-40, 41-50, 51-60, 60 and older years with the diagnosis: «Breast cancer, C50.x». **Results.** Concomitant socially significant diseases, oncological anamnesis, heredity, obesity, body mass index, results of immunohistochemical analysis of biopsy materials, remission and relapse periods, treatment, including radiation therapy, chemotherapy and surgery were analyzed. The effectiveness of the treatment and the outcomes of 5-year survival were evaluated. **Conclusion.** Among women with a high body mass index undergoing screening, it is possible to expect a more malignant subtype of breast cancer if they encounter this disease in life; patients with breast cancer and a degree of malignancy G = 0 require a more careful approach to the choice of treatment cascade (especially drug therapy); additional analysis of the situation in the outpatient observation of patients with breast cancer, especially those under 50 years of age, is required. **Keywords:** breast cancer, five-year survival rate for breast cancer, effectiveness of comprehensive treatment for breast cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных типов рака среди женщин по всему миру. В России ежегодно регистрируется >70 тыс. новых случаев РМЖ (70208 в 2021 г.), в том числе учтено 495 случаев среди мужского населения. С 2008 г. абсолютное число новых случаев РМЖ возросло к 2019 г. на 64,8 % (с 44840 до 73918), грубый показатель увеличился с 58,1 до 94,01 или на 61,8 % (оба пола). В 2020 г. в связи с пандемией коронавирусной инфекции в медицинские учреждения не смогли попасть около 8,5 тыс. больных [2].

В последние годы уровень смертности среди населения западных стран снизился, особенно в более молодых возрастных группах, но рак молочной железы по-прежнему остается ведущей причиной смертности женщин во всем мире от рака [3].

По глобальным оценкам, в 2020 году было зарегистрировано 2,3 миллиона новых случаев рака молочной железы, что составляет почти 12% всех новых случаев рака, при этом в том же году умерло 685 000 человек [4].

Иммуногистохимическая методика изменило наше понимание рака молочной железы, выявив четыре молекулярных подтипа: (1) люминальный А, (2) люминальный В, (3) HER2-положительный и (4) трижды-негативный, которые имеют критические различия в частоте возникновения, реакции на лечение, прогрессирование заболевания, выживаемость и особенности визуализации [5]. Наиболее распространены люминальные опухоли (60-70%), характеризующиеся экспрессией рецептора эстрогена (ER). Люминальный подтип А рака имеют наилучший прогноз из всех подтипов, тогда как пациенты с люминальным подтипом В имеют значительно более низкую общую выживаемость по сравнению с другими подтипами.

Цель исследования – комплексная оценка лечения и диспансерного наблюдения пациенток с диагнозом «рак молочной железы», установленным и пролеченным в 2018 году на базе ГАУЗ СО «ГКБ 40», онкомаммологическое отделение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование, предполагающее сбор данных из историй болезней пациенток; Пациентки для этого исследования были взяты из когорты взрослых женщин, поступивших в отделение онкомаммологии в период с 2018 по 2023 в больницу города Екатеринбурга ГАУЗ СО «ГКБ № 40», с диагнозом «Рак молочной железы». Пациенты были различной национальности. Их возраст варьировал от 24 до 75 лет.

Сбор данных предполагал оценку лечения на базе онкомаммологического отделения ГАУЗ СО «ГКБ № 40» по 45 параметрам: возраст, рост, вес, ИМТ, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 1 и 2 типа, сифилис, ВИЧ, гепатит В и С), локализация опухоли в молочной железе, классификация по TNM, уровни экспрессии ER PR Her2/neu, Ki-67, наличие наследственных факторов развития рака молочной железы, объем оперативного вмешательства, лекарственной и лучевой терапии, время ремиссии, время до рецидива, исход на момент проведения исследования (5-ти летняя выживаемость) и другие показатели

Стадирование злокачественного процесса у пациента проводилось по международной классификации TNM. Молекулярно-гистохимическое исследование опухоли проводилось на базе ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий».

Дополнительная информация о диспансерном наблюдении была взята из региональной системы ОНКОР - специализированной централизованной подсистемы в рамках Единого цифрового контура здравоохранения для субъекта РФ.

Основные задачи ОНКОР:

1. Контроль состояния здоровья больных с заболеваниями по профилям: онкология, ССЗ, АкиНео.
2. Маршрутизация пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи.
3. Информационный обмен между медицинскими организациями, участвующими в оказании медицинской помощи.
4. Полноценная передача медицинских данных в федеральный сервис ВИМИС.

Комплексный подход в лечении рака молочной железы оценивался согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ на момент 2018 года.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью JAMOVI (open statistical software for the desktop and cloud).

Сбор данных велся с помощью Microsoft Excel с дальнейшей статистической обработкой в программе JAMOVI (open statistical software for the desktop and cloud).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проанализировано 206 историй болезни с диагнозом C50.x, которые проходили лечение на базе ГАУЗ СО «ГКБ № 40» в период с 01.01.2018 по 31.12.2018 год. Средний возраст выборки составил 56.1 лет (стандартное отклонение: ± 9.92), средний вес 74.2 кг (стандартное отклонение: ± 16.0), рост 1.65 метра (стандартное отклонение: ± 0.0902), средний уровень ИМТ 27.4 кг/м² (стандартное отклонение: ± 6.34).

Из 206 историй болезни в 204 случаях лечение было оценено акушерский анамнез (беременности, роды, аборт) Было проанализировано 204 истории.

В 159 историй болезни были собраны данные иммуногистохимического исследования опухоли (уровни ER, PR, Her2neu, Ki-67).

В 204 истории болезни оценена хирургическая тактика, проводимая пациентам (секторальная резекция молочной железы, радикальная резекция молочной железы, мастэктомия)

В 179 историй болезни оценена 5-ти летняя выживаемость (с 2018 по 2023 год).

Отдельного внимания заслуживают данные по уровню дифференцировки опухоли (G), которая определялась специалистами-патоморфологами ГАУ СО ГКБ 40, после удаления опухоли и данные ИГХ. Распределение было следующим (Таблица 1):

Таблица 1

Подтипы рака

G	N	ER*	N	PR*	N	Her2neu*	N	Ki67*	N
0	48	1:	37	1:	47	0:	108	1:	75
1-2	1	2:	122	2:	31	1:	11	2:	15
2	11					2:	22	3:	64
2-3	99					3:	18		
3	41								
3-4	5								

* Степень экспрессии ER: 1: 0-2 отрицательный 2: 3-8 положительный; Степень экспрессии PR: 1: 0-2 отрицательный 3-8 положительный; Степень экспрессии HER2: 0: 0 нет экспрессии 1: 1+ низкая экспрессия 2: 2+ умеренная экспрессия 3: 3+ высокая экспрессия; Степень Ki-67 1: 0-20 - низкий 2: 20-30 - умеренный 3: 30-100 - высокий.

Распределение выборки пациентов относительно молекулярного подтипа рака (установлено по данным) ИГХ: Люминальный А (N = 96 (60.4 %)), Люминальный В (N = 6 (3.8 %)), HER2-положительный (N = 35 (22.0 %)), Трижды негативный рак (N = 22 (13.8 %)).

Определение распределения номинальных переменных по частоте проведенной лучевой терапии: была проведена: 56 (28.7 %); не было проведена: 139 (71.3 %).

Определение распределения номинальных переменных по частоте проведенной гормонотерапии: была проведена: 126 (64.6 %); не было проведена: 69 (35.4 %).

Определение распределения номинальных переменных по частоте проведенного радикального лечения: было проведено: 204; (99,09 %); не было проведена: 2 (0,01 %).

Определение распределения номинальных переменных по частоте выживаемости: выжило: 142 пациента (79.3 %); не выжило: 37 (20.7 %).

Определение распределения номинальных переменных по частоте рецидивов: Рецидив был: 28 пациентов (16.6 %); рецидива не было у 141 пациента (83.4 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе статистического анализа были получены следующие данные, которые требуют повышенного внимания исследователей и специалистов клинической практики.

При сравнении уровня индекса массы тела и подтипов рака молочной железы достоверно различимых данных не было найдено (уровень $p = 0,227$). Согласно анализу

косвенно, можно судить о том, различий в ИМТ между пациентами с различным подтипом рака молочной железы нет. Отдельный анализ сравнения корреляции ИМТ и люминальных А и В подтипов рака (исключая трижды негативный и Her2-положительный) также не показал достоверных различий в выборке (парный зависимый t-тест Уэлча ($p = 0.227$) и точный независимый тест Фишера (уровень $p = 0.180$)). Следует отметить следующее, ИМТ, наличие сахарного диабета статистически значимо были связаны с уровнем дифференцировки опухоли.

Зависимость степени злокачественности G относительно наличия ожирения (ИМТ выше 35) у пациенток с раком молочной железы ($p < 0.001$). Это косвенно может указывать на то, что у пациенток с РМЖ и ожирением потенциально можно ожидать более низкий уровню G а значит, более злокачественный вариант. Данное наблюдение, опять же требует более детального дальнейшего научного поиска причин этому.

Научно доказанно, что высокий индекс ИМТ напрямую связано с наличием у пациентов сахарного диабета 2 типа. Данное наблюдение также было обосновано в нашем анализе. Было выявлено, что наличие сахарного диабета 2 типа, также влияло на степень злокачественности G у пациента ($p = 0.026$). Это подтверждает вышеописанное наблюдение.

После описания накопленных данных по локализации рака молочной железы, можно судить, что самая частая локализация очага опухоли - верхненаружный квадрант. Частота локализации опухоли в левой или правой молочной железе составило (47,3% для правой молочной железы, 52,7% для левой молочной железы).

Статистически значимое различие наблюдалось при анализе данных дифференцировки опухоли (G) и ее локализации в молочной железе. На графике №1 показано распределение по анатомической локализации опухоли (ось X) в зависимости от ее дифференцировки (группы пациентов указаны разным цветом) и количество пациентов в подгруппе (ось Y).

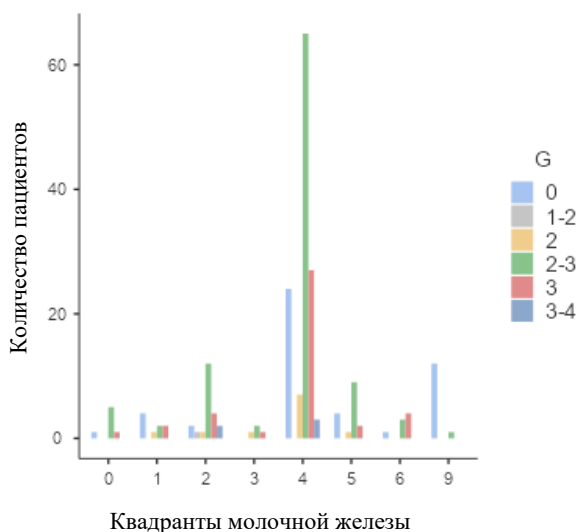


Рис. 1 Зависимость относительно G и квадранта молочной железы.

Анализ данных проводился с помощью непараметрического теста несвязанных переменных - тест хи-квадрат. Уровень $p = 0.001$ наблюдался в подгруппе 9 (C50.9 Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части) и $G = 0$. Потенциально можно трактовать $G = 0$, так недифференцированные опухоли. Данный анализ свидетельствует о том, что более злокачественные опухоли молочной железы изначально не имели характерной опухолевой массы в молочной железе и были диффузно распределены по всей паренхиме молочной железы, соответственно, и выставлялся диагноз по МКБ C50.9. Данная подгруппа пациентов с $G = 0$ требует дальнейшего наблюдения и описания, для получения больших данных описывающих клиническую ситуацию.

При комплексной оценке всех этапов лечения рака молочной железы (хирургический этап, лекарственная терапия, лучевая терапия, гормональная терапия) также были обнаружены следующие данные:

1. Применение гормональной терапии (согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ) существенно снижало вероятность рецидива заболевания, но данное наблюдение было статистически значимо в двух возрастных группах: 20-40 лет (уровень $p = 0.016$) и 41-50 лет (уровень $p = 0.004$). Соответственно, видно, что применение гормонотерапии в данных возрастных промежутках обязательно для контроля заболевания и стоит акцентировать внимание врачей-клиницистов при консультации пациенток по поводу применения гормонотерапии. Кроме того, более подробный анализ применения гормонотерапии также подтвердил выдвинутую гипотезу – проведение гормонотерапии повышает 5-ти летнюю выживаемость в возрастной подгруппе пациентов 41-50 лет (уровень $p = 0.0012$). В подгруппе пациентов 20-40 лет при анализе уровень $p = 0.107$, тенденция к снижению p наблюдается, но скорее всего статистическому методу недостаточно наблюдений в данной подгруппе.

2. При оценке влияния проводимой химиотерапии на 5-ти летнюю выживаемость пациентов было показано, что проведение химиотерапии повышало выживаемость во всех группах, но опять же подгруппа пациентов с $G = 0$ статистически отличалась от остальных подгрупп (уровень $p = 0.011$). Это может сигнализировать о большей чувствительности подобных опухолей к химиотерапии (или определенного класса химиопрепаратов) Подобные данные требуют более детального научного поиска и индивидуального разбора случаев проведения лекарственной терапии у этой подгруппы пациентов.

3. Оценка выбора хирургической тактики (секторальная резекция, радикальная резекция, мастэктомия) не показало достоверной значимости на рецидив заболевания (уровень $p = 0.080$) и выживаемость (уровень $p = 0.376$).

4. Согласно данным литературы и клиническим рекомендациям, выбор хирургической тактики напрямую зависел от клинических размеров опухоли на предоперационном этапе. Подобный подход прослеживается и у пролеченных пациентов (уровень $p < 0.001$).

Дополнительный анализ данных в различных подтипах рака молочной железы (Люминальный А, Люминальный В, трижды негативный и Her2-положительный) показал статистически значимые результаты при сравнении критериев: уровень KI-67, рецидив заболевания и 5-ти летняя выживаемость. В данной категории можно с уверенностью сказать, что в подгруппе с высоким уровнем KI-67 у пациентов чаще наблюдался рецидив заболевания ($p = 0.037$) и с большой долей вероятности можно судить о том, что чем выше уровень KI-67, тем выше вероятность, что пациент не сможет переступить планку в 5 лет и погибнет от основного заболевания (уровень $p = 0.076$). Следует заметить, что уровень p не достигает 0,05, но стоит продолжить данное исследование и повторить подобный анализ через 2 и 4 года, учитывая новые данные по наблюдаемым пациентам.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с высоким индексом массы тела, которые наблюдаются в рамках диспансеризации заблаговременно можно ожидать более злокачественный подтип рака молочной железы, если они встретятся с данным заболеванием в жизни. Следует направить общие усилия на более широкий охват скрининговыми программами и на профилактические программы по снижению веса населения для того, чтобы если пациентка и заболевает раком молочной железы, то врачи практического здравоохранения как можно раньше обнаруживали опухоль и предпринимали лечение, согласно клиническим рекомендациям, следовательно ожидается повышение эффективности лечения, в первую очередь за счет менее злокачественного гистологического типа рака молочной железы.

2. Пациентки с раком молочной железы и со степенью злокачественности $G = 0$ требуют более внимательного подхода к выбору каскада лечения (особенно лекарственной терапии), так как это существенно влияет на выживаемость данной подгруппы пациентов. Требуется дополнительной комплексный анализ данной подгруппы в будущем, для выявления причин возникновения подобных типов рака и выработки комплексного подхода к лечению и наблюдению.

3. Требуется анализ ситуации в амбулаторном наблюдении пациенток с раком молочной железы, особенно лиц младше 50 лет, для выявления проблем в части применения

гормонотерапии после комплексного лечения рака молочной железы. Так как данный вариант лечения позволяет лучше контролировать течение заболевания.

4. В любом случае наблюдение за пациентами из выборки будет продолжено в будущем с той целью, чтобы понимать подходы в терапии и выявлять факторы, которые могут способствовать рецидивам заболевания и увеличению смертности. Дальнейшее наблюдение позволит выработать персональные методы диспансерного наблюдения

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». – 2021. – 93 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (дата обращения: 20.01.2024). – Текст: электронный.
2. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов [и др.] / Опухоли женской репродуктивной системы // 2023. - №19(3). С.16-24.
3. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database / P. Autier, M. Boniol, C. Vecchia [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 11, № 341. – 3620 p.
4. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / S. Loibl, F. Andre, T. Bachelot [et al.] // Ann Oncol. – 2024. – Vol. 35, № 2. – P. 159-182.
5. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists / K. Johnson, E. Conant, M. Scott // Journal of Breast Imaging. – 2020. – Vol. 3, №1. – P. 12-24.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 2.2024 — March 11, 2024 NCCN.org

Сведения об авторах

А.А. Суздалов* – студент лечебного факультета

Э.И. Гайсина - студент лечебного факультета

А.С. Сарапулова - студент лечебного факультета

И.Г. Усынин – аспирант кафедры онкологии УГМУ

С.М. Демидов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры онкологии и лучевой диагностики УГМУ.

Information about the authors

A.A. Suzdalov* - Student of the Faculty of General Medicine

E.I. Gaisina - Student of the Faculty of General Medicine

A.S. Sarapulova - Student of the Faculty of General Medicine

I.G. Usinin - Postgraduate student

S.M. Demidov – Professor, Doctor of Sciences (Medical)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Syzdalov2015@mail.ru

УДК: 616-006.446.8

ПРИМЕНЕНИЕ ФРАГМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНА *СЕВРА* ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Устинов Дмитрий Игоревич¹, Мухачева Татьяна Александровна², Емельянов Виктор Владимирович¹

¹Кафедра иммунохимии

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

²Лаборатория молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии

ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Мутации в гене *СЕВРА* являются одними из наиболее часто встречающихся генетических аномалий у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Литературные данные свидетельствуют о клинической значимости таких мутаций, что обуславливает необходимость их выявления у всех первичных пациентов с ОМЛ. Наиболее удобным и наименее дорогостоящим для этой цели является метод фрагментного анализа. **Цель исследования** – отработать метод фрагментного анализа для выявления мутаций *СЕВРА* и определить частоту их встречаемости у детей и взрослых с ОМЛ. **Материал и методы.** Было исследовано 100 образцов ДНК, выделенной из костного мозга первичных пациентов с подтвержденным диагнозом ОМЛ, чей биологический материал был направлен на диагностику в Лабораторию молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» в период с 2017 по 2023 год. Выборка включала 50 взрослых и 50 детей в возрасте от 1 до 18 лет. Для каждого пациента были амплифицированы четыре фрагмента ДНК, перекрывающие всю кодирующую последовательность гена *СЕВРА*; полученные фрагменты были разделены методом капиллярного электрофореза. **Результаты.** Суммарно мутации гена *СЕВРА* были обнаружены в 14% случаев. Распределение мутаций по доменам гена *СЕВРА*: TAD1 - 14,3% (2 случая),