

*А.А. Иванов, Г.И. Сидорович, В.В. Осипов, В.А. Решотко, Ю.Г. Трофименко,
Д.В. Полюшкин, Д.Н. Астахов, Н.В. Капитонова*

Возможности кинологического одорологического обнаружения рака молочной железы

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

В работе показана возможность кинологического одорологического обнаружения рака молочной железы на основании предъявления служебным собакам биоматериала: венозной крови, мочи и потожировых выделений больных женщин. При обследовании биоматериала больных женщин и группы контроля чувствительность теста оказалась на уровне 0,94-0,98, специфичность 0,92-1,0, прогностическая значимость позитивного результата 0,96-1,0, а негативного 0,94-1,0, что существенно превышает диагностические возможности маммографии. На основании одорологического исследования потожировых выделений показана высокая специфичность выявления больных раком молочной железы среди некоторых других видов патологии, в т.ч. узловой мастопатии. Обсуждается возможность применения возможностей собак по распознаванию запахов при организации массового скринингового обследования.

Ключевые слова: рак молочной железы, кинология, одорология, дифференциальная диагностика, скрининговое обследование

Введение

Рак молочной железы — наиболее частая форма онкологических заболеваний у женщин. В России рак молочной железы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола составляет 20,0%. За период 1997-2007 гг. абсолютное число заболевших возросло с 40360 до 51850. В 2007 г. показатель заболеваемости на 100000 населения составил 42,74, а смертность от рака молочной железы — 29,91. У 60,0 % больных раком молочной железы диагностируют отдаленные метастазы, из них только в легкие — у 21,0% [4].

Диагностика рака молочной железы на ранних стадиях является основной целью скрининговых программ [3]. Принципиально важно отметить, что, по мнению этих авторов, данное заболевание, диагностированное и леченное на ранних стадиях, характеризуется

хорошим прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости. Ранняя диагностика делает возможным проведение органосохраняющего лечения с полноценной медицинской и социальной реабилитацией больных злокачественным новообразованием молочной железы.

Под скринингом подразумевается обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания. В России массовый скрининг, в частности маммографический, среди женского населения на предмет выявления рака молочной железы в настоящее время не проводится. В странах Западной Европы, Северной Америки скрининговые программы успешно проводятся уже не одно десятилетие. Одним из основных доказательств успеха скрининговых программ является доказанное снижение смертности от рака молочной железы на 25-30% при постоянной реализации в течение 5-7 лет маммографического скрининга. В нашей стране вместо скрининга, соответствующего международным стандартам, имеют место разовые акции в виде «дней открытых дверей» или выезды врачебных бригад для краткосрочного массового бесплатного обследования женского населения любого возраста [1].

Помимо маммографического необходимы новые методы раннего обнаружения рака молочной железы. Таким новым методом может стать использование кинологического одорологического метода в диагностике рака молочной железы у женщин с использованием возможностей служебных собак обнаруживать и дифференцировать различные запахи.

Первое сообщение об использовании возможностей собак дифференцировать запахи в медицинской практике в медицинском журнале «The Lancet» было опубликовано в 1989 г. [14], вторая публикация в этом журнале относится к 2001 г. [7]. Затем появились десятки научных публикаций на эту тему.

Сообщалось о применении одорологических возможностей собак при диагностике меланомы [14], рака легкого и молочных желез [10, 11]. Диагноз рака легкого ставили на основа-

нии исследования выдыхаемого воздуха [9, 10]. Рак предстательной железы диагностировали на основании запаха мочи [13]. Одорологические возможности собак использованы при диагностике колоректального рака [14], рака мочевого пузыря [15]. Для исследования использовались моча, выдыхаемый воздух, кровь.

Кинологическая одорологическая диагностика (КОД) рекомендована для скрининга онкозаболеваний [5]. Сообщений о применении кинологического метода диагностики в клинической онкологии в отечественной научной литературе мы не встретили.

В связи с высокой смертностью от рака молочной железы, на наш взгляд, необходим новый метод в диагностике рака молочной железы, пригодный для скрининговых программ. В этой связи целью нашего исследования стала оценка использования возможностей служебных собак обнаруживать по запаху наличие рака молочной железы.

Материалы и методы

На первом этапе исследования детектирующим инструментом при проведении исследований являлись четыре «волкособа» — волко-собачьих гибрида — две суки и два кобеля в возрасте 1,5-2 лет. Оценивали их сигнальное поведение при предъявлении выборочного ряда, содержащего биологические (пахучие) образцы (кровь, моча, потожировые выделения) 50 онкологических больных (рак молочной железы II степени, гистологически верифицированный) и аналогичные образцы 50 женщин, не имеющих онкологической патологии. В качестве биологических образцов онкологической патологии для обучения собак были представлены образцы венозной крови (0,1 мл), мочи (10 мл) и потожировые выделения трех женщин в возрасте от 40 до 60 лет в менопаузе — с раком молочной железы без предварительного противоопухолевого лечения.

Обучение животных дифференцировке биоматериала здоровых и больных людей осуществлялась по методике одорологической идентификации, используемой в одорологической криминалистической экспертизе, и только с одним образцом больного [2].

Для оценки прогностической ценности результатов КОД проводилось их сопоставление с «золотым стандартом» диагностики, наиболее точным, общепринятым методом гистологической верификацией онкологического заболевания. В данном случае, в качестве «золотого стандарта» использовался общепринятый метод гистологической верификации опухоли. По результатам слепого эксперимента определялись чувствительность и специфичность, а также прогностическая значимость позитивного и негативного результатов одорологического теста.

Для расчета соотношений между результатами одорологического теста и «золотым стандартом» данные эксперимента заносились в так называемую таблицу «2x2» (табл. 1).

Чувствительность (Se): доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов.

$$Se = a/(a+c)$$

Таблица 1. Расчет диагностической ценности результатов одорологического теста

Одорологический тест	По данным гистологического исследования:		
	заболевание есть	заболевания нет	
Положительный	a	b	a+b
Отрицательный	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d= N

Специфичность (Sp): доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов.

$$Sp = d/(b+d)$$

Прогностическая ценность положительного результата (+PV): вероятность наличия заболевания при положительном результате исследования.

$$+PV = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + (1 - Se) \times (1 - P)}$$

где Se — чувствительность, P — распространенность (здесь a+c/N)

Прогностическая ценность отрицательного результата (-PV): вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

$$-PV = \frac{Sp \times (1 - P)}{Sp \times (1 - P) + (1 - Sp) \times P}$$

Где Sp — специфичность, P — распространенность (здесь a+c/N).

На втором этапе работы проведено комплексное обследование 42 женщин в возрасте от 32 до 77 лет с клиническими диагнозами: рак молочной железы — 24 женщины, узловатая мастопатия — 9 женщин, невус кожи, пигментный меланоцитарный — 5 женщин, аденома щитовидной железы — 4 женщины. В исследовании включались больные ранее не леченные по своим нозологиям.

Детектирующим инструментом при проведении исследования являлись служебные собаки породы «немецкая овчарка», суки, клички Рата и Одетта в возрасте 1,5-2 лет.

В качестве биологического образца были использованы потожировые выделения, которые получали следующим образом: стерильную марлевую салфетку больные собственноручно извлекали из стерильного контейнера правой рукой, далее непрерывным протирающим движением от левой подмышечной впадины, под левой молочной железой, под правой молочной железой и правой подмышечной впадины выполняли забор материала для исследования. Далее больные помещали салфетку в стерильный пластиковый контейнер для мочи, маркировали и направляли в кинологический центр.

Обучение животных и оценку диагностической ценности результатов одорологической идентификации опухолей молочной железы проводили аналогично тому, как это было выполнено на первом этапе.

Результаты

Результаты одорологического обнаружения запаха, присущего пациенткам с раком молочной железы, с помощью волко-собачьих гибридов приведены в таблице 2. Следует отметить, что использованные животные практически

безошибочно определяют образцы от больных женщин. Проведенный нами анализ (таблица 2) свидетельствует о высокой прогностической значимости одорологического обнаружения рака молочной железы в эксперименте. При обследовании образцов крови больных женщин и группы контроля чувствительность теста оказалась равной 0,96; специфичность — 0,92; прогностическая значимость положительного результата — 0,94; негативного — 0,94. Для образцов пота: чувствительность теста равнялась 0,94; специфичность — 1,0; прогностическая значимость положительного результата — 1,0; негативного — 0,94. При исследовании проб мочи чувствительность теста равнялась 0,98; специфичность — 1,0; прогностическая значимость положительного результата — 1,0; негативного — 0,98.

Таким образом, животные в 92-100% случаев идентифицировали правильно все виды образцов, использованных для постановки на запах.

Учитывая высокую специфичность — 1,0 и прогностическую значимость положительного результата — 1,0, в сочетании с технической простотой и доступностью сбора биоматериала мы остановились в следующем исследовании на изучении потожировых выделений (табл. 2)

Полученные на втором этапе исследования данные сгруппированы в табл. 3. Как видно из табл., животные безошибочно определяют образцы потожировых выделений от больных раком молочной железы и четко дифференцируют его от доброкачественных заболеваний молоч-

ной железы и заболеваний других органов (щитовидной железы и кожи).

Обсуждение

В настоящее время в структуре смертности взрослого населения индустриально развитых стран злокачественные новообразования занимают второе место, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. Рак молочной железы относится к числу наиболее распространенных опухолевых заболеваний у женщин. По данным эпидемиологических исследований, среднегодовой показатель заболеваемости этой патологией к концу 20 века в индустриальных странах Европы и США достиг 118 на 100 тыс. населения. С возрастом риск заболевания увеличивается. Большинство больных раком молочной железы составляют женщины и около 1 % — мужчины [12].

Общеизвестно, что более ранняя диагностика опухолевых заболеваний способствует улучшению прогноза и снижению затрат на лечение. Для скрининга популяции на предмет поиска рака молочной железы используются различные методы обследования. К ним относятся: самоосмотр, физикальный осмотр молочных желез врачом, маммография, ультразвуковое исследование ткани молочных желез; а также магнитно-резонансная томография, сцинтимаммография и исследование клеточного материала, полученного с помощью игольной аспирации или из выделений протоков молочной железы.

Таблица 2. Результаты и прогностическая значимость одорологического обнаружения рака молочной железы

Биоматериал	Обозначение	Больные (n)	Здоровые (n)	Оценка прогностической значимости
Кровь	Положительное	48	3	Чувствительность — 0,96 Специфичность — 0,92 Прогностическая значимость положительного результата — 0,94 Прогностическая значимость отрицательного результата — 0,94
	Отрицательное	2	33	
Потожировые выделения	Положительное	47	0	Чувствительность — 0,94 Специфичность — 1,0 Прогностическая значимость положительного результата — 1,0 Прогностическая значимость отрицательного результата — 0,94
	Отрицательное	3	50	
Моча	Положительное	49	0	Чувствительность — 0,98 Специфичность — 1,0 Прогностическая значимость положительного результата — 1,0 Прогностическая значимость отрицательного результата — 0,98
	Отрицательное	1	50	

Таблица 3. Результаты сопоставления КОД, клинического и гистологического исследования у больных различных групп

Группы пациенток с клиническим диагнозом	Число пациенток	Результат одорологического обнаружения рака молочной железы		Результат гистологической диагностики на рак молочной железы	
		положительный	отрицательный	положительный	отрицательный
1. Рак молочной железы	24	24	0	24	0
2. Узловая мастопатия	9	0	9	0	9
3. Аденома щитовидной железы *	4	0	4	—	—
4. Невус *	5	0	5	—	—

Примечание: *гистологическая диагностика на наличие рака молочной железы не проводилась

На сегодняшний день наиболее удобным и надежным методом поиска рака молочной железы при массовых обследованиях является маммография. Она позволяет выявлять, в том числе, те опухолевые образования, которые не удается обнаружить при физикальном осмотре из-за их малых размеров. Чувствительность данного метода зависит от различных факторов, включая размеры опухоли, возраста женщины, плотность ткани железы, гормонального статуса опухоли и т.д., составляя, в среднем, около 0,79, тогда как специфичность маммографии равняется, примерно, 0,9 [6], что существенно уступает уровню чувствительности 0,94 — 0,98 КОД рака молочной железы и его уровня специфичности, достигающего 1,0 при использовании в качестве биоматериала потожировых выделений и мочи.

Таким образом, использование маммографии, обладающей относительно низкой чувствительностью, приводит к появлению большого числа ложнопозитивных результатов и, как следствие, вызывает необходимость дополнительных диагностических вмешательств. Несмотря на то, что рак молочной железы входит в число наиболее распространенных опухолевых заболеваний, среди лиц, проходящих диспансеризацию, доля больных весьма невелика и варьирует от 0,1% до 0,5% в зависимости от возраста обследуемых [1]. В этих условиях очень существенная часть позитивных результатов маммографии будет ложнопозитивными, что приводит к необходимости проведения последующих диагностических процедур и вызывает серьезный стресс у пациенток. Схожую картину дает анализ эффективности врачебного физикального осмотра при скрининге рака молочной железы: его чувствительность еще ниже и равняется 0,71; специфичность 0,84.

Как известно, если применять диагностический тест в когорте лиц с большей долей больных прогностическая значимость результатов существенно повышается. Следовательно, для повышения эффективности стандартных скрининговых тестов желательно направлять на обследование лиц, уже прошедших предварительный отбор. Таким образом, внедрение недорогого теста, который можно применять при массовых профилактических осмотрах населения в комплексе с общепринятыми методами, позволило бы повысить эффективность диспансеризации и улучшить диагностику рака молочной железы. На роль такого метода вполне может претендовать кинологическая диагностика, тем более, что в стране достаточно много кинологических центров — в Москве их не менее пяти.

Полученные нами данные подтверждают многочисленные публикации о высокой ценности КОД в онкологии при различных видах рака

[7-15]. Использование предложенного нами в качестве биоматериала потожировых выделений, собираемых пациентом на марлевую салфетку, исключает необходимость взятия крови и увеличивает возможности для его транспортировки в герметичной таре, стаканчике для сбора мочи, выпускаемом медицинской промышленностью.

Закономерно возникает предложение использовать для решения медицинской задачи «электронный нос», подобно тому, как для этого делаются попытки заменить этим прибором собак в поиске наркотических и взрывчатых веществ. Однако, несмотря на кажущиеся успехи в этой области замены не произошло.

По нашему мнению, проведенные исследования наталкивают на поиск маркера рака молочной железы среди относительно летучих веществ, поскольку собаки непосредственно ощущают запах, выделяемый биоматериалом онкологических больных.

Суммируя все вышеизложенное, следует отметить, что КОД рака молочной железы обладает высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической значимостью; достаточно легко может быть осуществлен специалистами криминалистических кинологических центров — технически прост и не требует дорогостоящего оборудования и реактивов. После расширенного клинического изучения КОД, по нашему мнению, может найти применение на этапе скрининга популяции на предмет поиска больных раком молочной железы, так и для оценки эффективности проведенной терапии больных и подтверждения наличия или отсутствия метастазов.

Выводы

1. КОД при раке молочной железы II степени с использованием возможностей служебных собак дифференцировать запахи позволяет практически в 100 % случаев идентифицировать больных женщин.
2. КОД является уникальным дифференциально-диагностическим тестом при раке молочной железы.
3. КОД по потожировым выделениям при раке молочной железы может быть рекомендована для апробации в качестве скринингового теста при профилактических осмотрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комарова Л.Е. Скрининг рака молочной железы // *Medicum Consilium*. — 2002. — Т. 4. — № 2.
2. Панфилов П.Е. Основные принципы обеспечения достоверности исследования запаховых следов человека с использованием собак — детекторов в судебной экспертизе. —М.- Юрлитинформ, 2007.

3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. — 2011. — № 2. — С. 60-65.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. — М., 2012.
5. Amundsen T., Sundstrom S., Buvik T. et al. Can dogs smell lung cancer? First study using exhaled breath and urine screening in unselected patients with suspected lung cancer // *Acta Oncologica*. — 2014. — Vol. 53. — P. 307-315.
6. Carney P.A., Miglioretti D.L., Yankaskas B.P. et al. Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography // *Ann. Int. Med.* — 2003. — Vol. 138 (3).
7. Church J., Williams H. Another sniffer dog for the clinic? // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358 (9285). — P. 930-930. — doi: 10.1016/S0140-6736(01)06065-2.
8. Cornu J.N., Cancel-Tassin G., Ondet V. et al. Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine: a step forward in early diagnosis // *European Urology*. — 2011. — Vol. 59. — P. 197-201.
9. Dogs Smell Cancer in Patients' Breath, Study Shows // *National Geographic News*. — 2006.
10. Ehmann R., Boedeker E., Friedrich U. et al. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: Revisiting a puzzling phenomenon // *Eur Respir J*. — 2011. — Vol. 39 (3). — P. 669-76. — doi: 10.1083/09031936.00051711.
11. McCulloch M., Jezierski T., Broffman M. et al. Diagnostic accuracy of canine scent detection in early — and late-stage lung and breast cancers // *Integrative cancer therapies*. — 2006. — Vol. 5 (1). — P. 30-9. — doi: 10.1177/1534735405285096.
12. Reses L.A., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973 — 1999. — Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2002.
13. Sonoda H., Kohnoe S., Yamazato T. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection // *Gut*. — 2011. — Vol. 60. — P. 814-819.
14. Williams H., Pembroke A. Sniffer dogs in the melanoma clinic? // *Lancet*. — 1989. — Vol. 1(8640). — P. 734. — doi: 10.1016/S0140-6736(89)92257-5. PMID 2564551.
15. Willis C.M., Church S.M., Guest C.M. Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study // *British Medical Journal*. — 2004. — Vol. 329. — P. 712.

*A.A. Ivanov, G.I. Sidorovich, V.V. Osipov,
V.A. Reshotko, Yu.G. Trofimenko, D.V. Polyushkin,
D.N. Astakhov, N.V. Kapitonova*

Possible canine olfactory detection of breast cancer

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow

There is presented a possibility of canine otorhologic diagnosis of breast cancer based on presentation of odour material to service dogs: venous blood, urine and sweatfat secretions of female patients. The examination of odour material of ill women and control groups the sensitivity of the test was at the level of 0,94-0,98, specificity of 0,92 and 1,0 the predictive value of a positive result of 0,96-1,0 and negative 0,94-1,0, which significantly exceeded the diagnostic capabilities of mammography. On the basis of otorhologic study of sweatfat secretions there was showed high specificity of identifying patients with breast cancer among some other types of pathology including nodal mastopathy. A possibility of using olfactory capabilities of dogs when organizing mass screening tests is discussed.

Key words: breast cancer, cynology, otorhinology, differential diagnosis, screening

Поступила в редакцию 16.11.2017 г.