

Воротников Владимир Владимирович

Клинико-морфологические особенности и лечение операбельного
рака молочной железы у пожилых (>65 лет) женщин

14.01.12-онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, Г.А. Дашян

Санкт-Петербург

2015

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Дашян Гарик Альбертович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей
молочной железы, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- Доктор медицинских наук, профессор **Орлова Рашида Вахидовна**, «Санкт-Петербургский Государственный университет» Правительства Российской Федерации, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета

- Доктор медицинских наук **Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**,
руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической
хирургии молочной железы и кожи «Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена»,
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится декабря 2015 г. в 14.00 часов на заседании
диссертационного совета при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ
РФ по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская,
д. 68

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.
Ленинградская, д. 68) и на сайте: <http://www.niioncologii.ru/ru/node/284>

Автореферат разослан « » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук
Бахидзе Елена Вилльевна

Актуальность темы:

Рак молочной железы (РМЖ) одно из самых распространенных онкологических заболеваний и прочно занимает первое место среди других злокачественных опухолей у женщин (Чиссов В.И. и др., 2013). По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется до 1,5 млн. новых случаев РМЖ и более 500 тыс. женщин умирают от РМЖ (Garcia M. et al., 2011; WHO Cancer Facts, 2014). В России, так же как, и в западных странах, отмечается рост заболеваемости РМЖ. Каждый год выявляется более 50 тыс. новых случаев РМЖ, при этом прирост за 5 лет составил 13.4%. Около 24 тыс. женщин ежегодно погибают от этого заболевания в России, из них более 1000 - в Санкт-Петербурге (Мерабишвили В.М., 2013).

Более половины новых случаев РМЖ диагностируется у женщин старше 65 лет, что отражает демографическую особенность нашего времени в росте абсолютного числа людей пожилого и старческого возраста в общей структуре населения, а также увеличения средней продолжительности жизни женщин. Так, например средняя ожидаемая продолжительность жизни у больных старше 65 лет - 17,5 лет, у пациенток старше 75 - 12,5 лет, а старше 80 - 8,6 лет, (Walter LC, 2001).

Старение остается ведущим фактором риска для развития первичного рака молочной железы. Предварительные подсчеты позволяют прогнозировать, что женщины в возрасте старше 65 лет станут самой распространенной группой пациентов в популяции рака молочной железы. (Grant R. Williams, Ellen Jones, Hyman B. Muss, 2013).

В то же время риск смерти от РМЖ выше у пожилых больных, в сравнении с женщинами молодого возраста (Adami HO et al., 1986; Chang M et al., 1996).

В настоящее время не существует общепринятых стандартов лечения РМЖ в данной возрастной группе т.к. во многих клинических исследованиях 65-летний возраст является нижней «пограничной» линией включения (Семиглазов В.Ф. 2011).

Пожилые (>65 лет) больные РМЖ, представляют собой далеко неоднородную группу, отличаясь как по количеству сопутствующих заболеваний (коморбидностью), так и по функциональным способностям (гериатрический статус). Помимо вышеперечисленного на прогноз РМЖ непосредственно влияют биологические особенности опухоли.

Обсуждаемые в литературе вопросы, связанные с выбором лечебной тактики в группе больных РМЖ старше 65 лет с учетом индивидуальных особенностей больных и наличия сопутствующих заболеваний, представляют большую практическую значимость.

Соответственно поиск оптимальных методов лечения у пожилых (>65 лет) женщин является актуальным и представляет практическое значение.

Цель работы

Улучшить результаты лечения РМЖ у пожилых (>65 лет) больных, с учетом соматического статуса и биологических особенностей заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-морфологические особенности операбельного РМЖ у женщин пожилого (>65 лет) возраста.
2. На основании иммуногистохимического исследования опухолей больных пожилого возраста и оценки уровней экспрессии ER, PR и HER2 определить удельный вес различных подтипов рака молочной железы у пожилых больных старше 65 лет.
3. Оценить влияние сопутствующих заболеваний и функционального статуса на ожидаемую продолжительность жизни и прогноз РМЖ в пожилом возрасте.
4. Изучить показатели выживаемости (общей и безрецидивной) и эффективность системной терапии в этой возрастной группе, в зависимости от биологического подтипа и коморбидности.
5. Оценить оптимальный объем местного лечения у пожилых больных.

Научная новизна

На основании анализа базы данных канцер-регистра ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, располагающей данными более чем на 5000 больных РМЖ с 2000 по 2013 год. В соответствии с задачами исследования, проанализированы данные 577 пожилых больных раком молочной железы.

Впервые в Российской Федерации выполнена оценка результатов лечения РМЖ у пожилых (>65 лет) больных, с учетом биологических подтипов, коморбидности и гериатрической оценки.

Впервые в России проведен сравнительный анализ с реальной и предполагаемой продолжительности жизни, с помощью международных веб-калькуляторов.

Определены оптимальные методы лечения и даны рекомендации по практическому применению больных РМЖ в пожилом (>65лет) возрасте.

Практическая значимость

На основе результатов работы выработаны рекомендации по практическому применению оптимального методов лечения у больных пожилого (>65лет) возраста.

Положения, выносимые на защиту

В пожилом возрасте отмечается перевес местно-распространенных форм РМЖ.

Удельный вес гормончувствительных опухолей выше, чем у более молодых женщин, что обуславливает более благоприятное течение РМЖ в пожилом возрасте.

Высокая степень коморбидности, являются независимым неблагоприятным прогностическим маркером, негативно влияющим на общее состояние и продолжительность жизни.

Ожидаемая продолжительность жизни и оценка предполагаемой пользы от различного системного лечения имеет важное прогностическое значение в выборе тактики лечения. Использование веб-калькуляторов *eprognosis.org* дает представление об ожидаемой продолжительности жизни, а *adjuvantonline.com* о предполагаемой пользе того или иного вида системной терапии.

В лечении люминального А подтипа не выявлено преимущества химиотерапии над гормонотерапией. В то время как последовательное назначение химиотерапии и гормонотерапии в лечении люминального В (Her2 neu отрицательного) подтипа или таргетной терапии Her2neu положительного приносит достоверно благоприятный результат.

Химиотерапия гормонотрицательных опухолей достоверно улучшает показатели общей выживаемости.

Лучшие результаты выживаемости продемонстрировал выбор радикального хирургического вмешательства на аксиллярной области в сравнении с операциями без лимфодиссекции.

Включение лучевой терапии в план лечения при 1й и 2-й степени коморбидности несомненно положительно влияет на показатели безрецидивной выживаемости, в то время как при 3-й степени лучевая терапия несет потенциальный негативный эффект для здоровья больного.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертационной работы представлены на III конгрессе онкологов Узбекистана (16 мая 2015г.).

По теме диссертации опубликовано 10 статей в научных журналах, из которых 6 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, проанализированы данные первичной медицинской документации, составлена база данных и проведена статистическая обработка материала. Приведенные клинические данные получены и анализированы диссертантом самостоятельно. Анализ, обобщение полученных результатов, формулирование выводов, практических рекомендаций выполнены автором лично.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 110 страницах машинописного текста, включает 10 таблиц и 31 рисунок. Список литературы состоит из 147 источников, в том числе 40 отечественных и 107 зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

В научном исследовании использовалась база ракового регистра отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России», в период с 2000 по 2013 год. В исследование было включено 577 больных раком молочной железы (РМЖ) старше 65 лет, самой возрастной пациентке на момент лечения было 89 лет (средний возраст 73 ± 3). Больные были распределены по возрастным группам 65-70 лет, 70-75 и 75 и старше лет.

Для сравнения частоты встречаемости биологических подтипов в зависимости от возраста, была сформирована контрольная группа из 256 больных 45-55 лет, соответствующих основной группе.

В исследовании отражены как проспективные, так и ретроспективные данные. Источниками исследования послужили амбулаторные карты, истории болезни, протоколы операций, клинические отчеты в которых содержалась информация о возрасте пациента, степени распространения, стадии заболевания, гистологические и иммуногистохимические данные, вид системного лечения, данные клинко-инструментальных исследований, объем хирургического лечения, сопутствующие заболевания, статус пациента (ремиссия, прогрессирование, рецидив, метастазирование, смерть больного). Данные об общей и безрецидивной выживаемости получены из базы данных городского ракового регистра и непосредственных прямых звонков (больные опрашивались о проведенном лечении, контрольных осмотрах, обследований, датах появления метастазов, рецидивов, а так же последующем лечении).

Больные соответствовали следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Подтвержденный гистологическим исследованием РМЖ.
2. Женщины в возрасте 65 и старше лет.
3. Выполнение на одном из этапов лечения хирургического вмешательства.
4. Неметастазирующий односторонний первичный и местно-распространенный операбельный РМЖ.
5. Подтвержденный иммуногистохимическим исследованием биологический подтип заболевания.

Критерии исключения:

1. Метастазирующий (стадия IV) РМЖ.
2. Первично-множественные злокачественные образования.
3. РМЖ in situ.
4. РМЖ у мужчин.

Патоморфологическое исследование

Биологические подтипы определялись иммуногистохимическим методом при получении материала трепан-биопсии, или оперативного вмешательства. При расхождении результатов пред- и послеоперационного иммуногистохимического заключения, представление о биологическом подтипе опухоли не менялось и считалось согласно данным полученным перед неоадьювантным лечением.

Уровень стероидных рецепторов, Her2neu, степень гистологической злокачественности, индекс пролиферативной активности оценивалась отделом морфологии НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова.

Согласно данным иммуногистохимического исследования было зарегистрировано следующее распределение по биологическим подтипам: Люминальный А- 320 больных (55,5%), Люминальный В (Her2-)- 131 (22,7%), Люминальный В (Her2+) - 22 (3,8%), Her2neu сверхэкспрессирующий - 21 (3,6%), трижды негативный - 83 (14,4%).

Характеристика больных РМЖ пожилого возраста

Согласно возрасту больные распределились следующим образом: 65-70 лет - 304 (52,6%), 70-75 лет - 155 (26,8%), 75 и старше - 118 (20,4%).

Всем больным было выполнено хирургическое лечение. В большинстве случаев - радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция с биопсией сигнального лимфоузла и/или подмышечной лимфодиссекцией, ампутация и резекция молочной железы без лимфодиссекции выполнена в 34 случаях.

В послеоперационном периоде больные получили химиотерапию и/или лучевую терапию, и/или гормонотерапию. Лучевую терапию получили 188 больных, химиотерапию 116, а гормонотерапию 426. Лучевая терапия проводилась гамма-терапевтическим аппаратом «Рокус А» и низкоэнергетическими линейными медицинскими ускорителями электронов. Лучевая терапия проводилась с использованием классического фракционирования (2 Гр x 5 раз в неделю) в суммарной очаговой дозе до 50 Гр.

Химиотерапия проводилась в стандартных дозировках по схемам: FАС (5-фторурацил, доксорубицин, циклофосфан), FЕС (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфан), АС (доксорубицин, циклофосфан), Т (доцетаксел или паклитаксел), АТ (доцетаксел/паклитаксел, доксорубицин), CMF (5-фторурацил, метотрексат, циклофосфан).

Препаратом выбора при гормонотерапии в большинстве случаев был Тамоксифен, лишь в 101 (23,7%) случае гормонотерапию проводили ингибиторами ароматазы.

Только оперативное лечение проведено у 59 больных.

Для оценки здоровья пациента нами использовалось распределение по 3-м степеням коморбидности. Распределение по степеням коморбидности проводилось подсчетом общего числа сопутствующих заболеваний по установленным диагнозам соответствующих специалистов. Для анализа значимых сопутствующих заболеваний использовалось сочетание индекса Charlson'a, с элементами комплексной гериатрической оценки. Индекс Charlson'a оценивался с помощью истории болезни, амбулаторных карт, стадий заболевания, консультации терапевтов, данных инструментальных методов исследования. Были добавлены следующие элементы

гериатрической оценки: ADLs, IADLS, гериатрические синдромы, полипрагмазия, вес, питание, снижение уровень социальной поддержки.

Таблица 1. Степени коморбидности

Степень коморбидности	Кол-во значимых соп. заболеваний	Болезни легочной системы	Заболев. CCC.	Сахарный диабет	Ожирение	Болезни мозга	Гериатрическая оценка
I	1-2	0	1	0	0	0	Отличное состояние здоровья
II	3-4	1	2	0	1	0	Хорошее
III	5-и больше	2	Больше 2	1	2 -3	1	Плохое состояние здоровья

В соответствии с имеющимися критериями больные были разделены на три степени коморбидности:

1 степень - это пожилые больные, с активным образом жизни, самостоятельно обслуживающие себя, имеющие адекватный интеллектуальный уровень, без тяжелых сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов и полипрагмазии.

2 степень - больные, частично нуждающиеся в посторонней помощи, с невыраженными сопутствующими заболеваниями, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, не имеющие в анамнезе тяжелых эндокринологических нарушений (сахарный диабет, ожирение), заболевания легких, почек и головного мозга.

3 степень - пациенты, нуждающиеся в постоянной посторонней помощи, отягощенные тремя и более значимыми сопутствующими заболеваниями, или имеющие хотя бы один гериатрический синдром (делирий, депрессия, деменция, остеопороз, частые падения, недержание, неряшливость, когнитивные расстройства и т.д.).

Ожидаемая продолжительность жизни оценивалась и сравнивалась с помощью веб-калькулятора: www.eprognosis.org. Для оценки и сравнения потенциальной пользы системного лечения использовался веб-калькулятор: www.adjuvantonline.com.

Программы учитывают и позволяют дать врачам оценку общего состояния здоровья и предполагаемую пользу от адьювантного системного лечения, что может повлиять на расчет потенциальной выгоды от лечения.

Статистический анализ проводился при помощи персонального компьютера на базе процессора intel Core3 на операционной системе Windows 7 с помощью офисного приложения Microsoft Excel на котором создана уникальная база данных больных. Так же при обработки статистических данных использовался программный продукт Statistica версия "7" на котором были подсчитаны кривые продолжительности жизни и выживаемости больных РМЖ. Эти кривые подсчитаны для всех подгрупп больных. Оценка общей выживаемости проводилась с даты начала лечения до даты смерти, или же достижения 10 летнего порога. Оценка бес-событийной выживаемости определена таким же образом до даты появления локо-регионарного рецидива, метастаза и до даты смерти.

Полученные результаты и объективные величины обрабатывали с использованием критерия хи-квадрата, методов параметрической и непараметрической статистики и методов множительных оценок Kaplan-Meier. Соответствие статистического распределения изучаемых показателей теоретическому нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилксона и log-rank test. При малых объемах выборок распределение оценивалось как близкое к нормальному при приблизительном равенстве среднего арифметического и медианы, симметричности минимальных и максимальных значений относительно среднего значения и при условии, что стандартизованные коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине не превышали значительно. Для однофакторного и многофакторного анализа факторов прогноза использовались полупараметрические модели Сох. Корреляционный анализ проведен по Kendall Tau. Критический уровень достоверности принимался равным $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-морфологические особенности РМЖ у пожилых.

Более половины случаев РМЖ пришлось на группу 65-70 лет - 304 (52,6%). Выявляемость после 70-75 лет и старше 75 лет ощутимо ниже - 26,8% и 20,6%, соответственно.

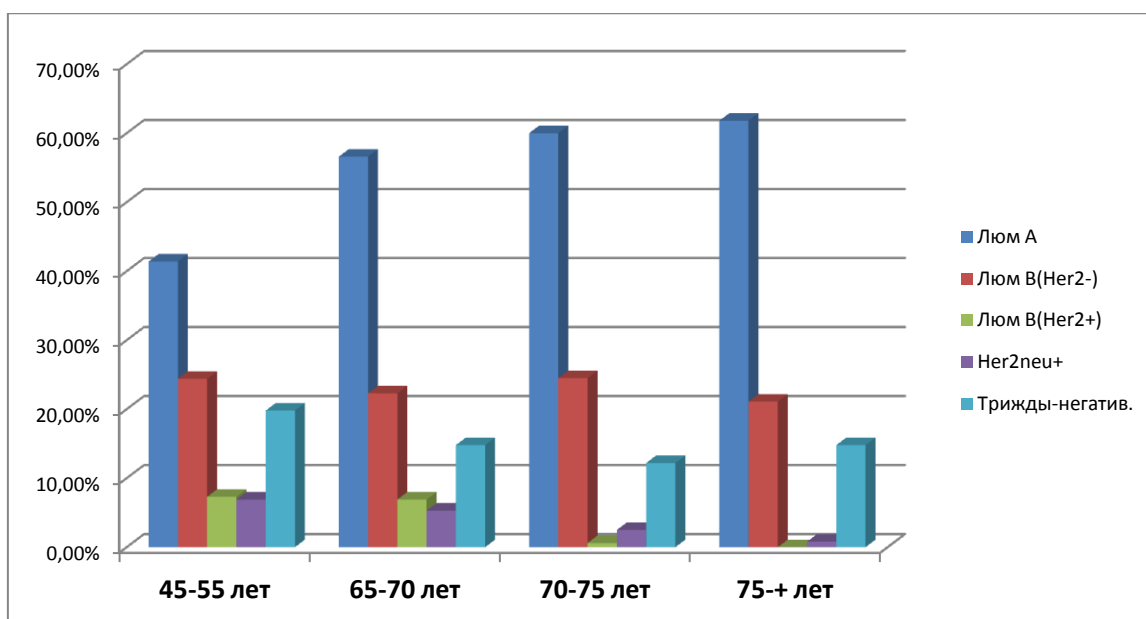


Рисунок 1. Распределение по биологическим подтипам в зависимости от возраста

Для возрастных пациентов характерно более благоприятное течение заболевания, что подтверждает 81,9% гормончувствительных опухолей в этой группе, в отличие от женщин контрольной группы (45-55 лет) (рис. 1).

С учетом анализа всех биологических подтипов, больные с Люминальным А встречаются в - 55,4%, случаях, с Люминальным В Her2neu отрицательным подтипом - 22,7%, Люминальный В Her2 положительным - 3,7%, Her2neu сверхэкспрессирующий подтип - 3,8% и трижды негативный подтип - 14,4% (рис. 2).

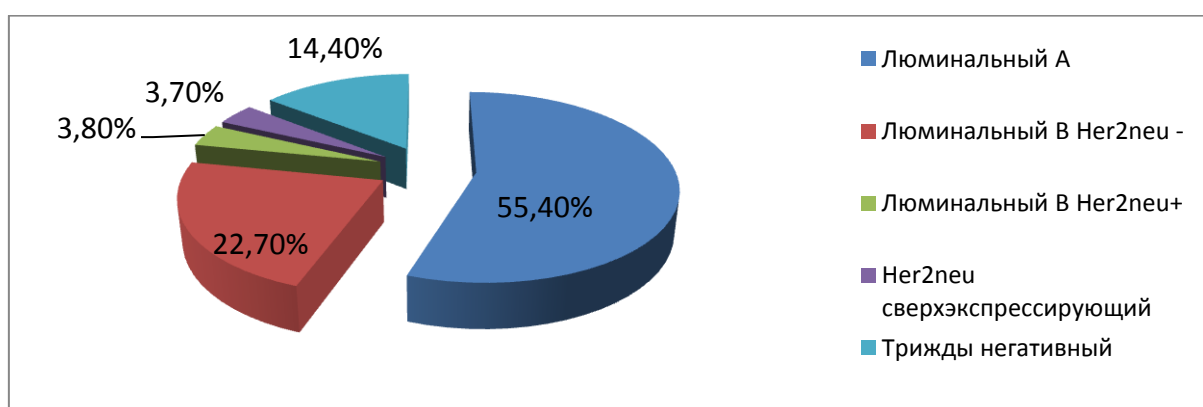


Рисунок 2. Распределение по биологическим подтипам в группе пожилых больных

При анализе встречаемости биологических подтипов в зависимости от возраста, выявлено, что у больных пожилого возраста отмечается повышение частоты Люминального А подтипа с повышением возраста возникновения

заболевания, и снижение заболеваемости Her2neu сверхэкспрессирующим подтипом.

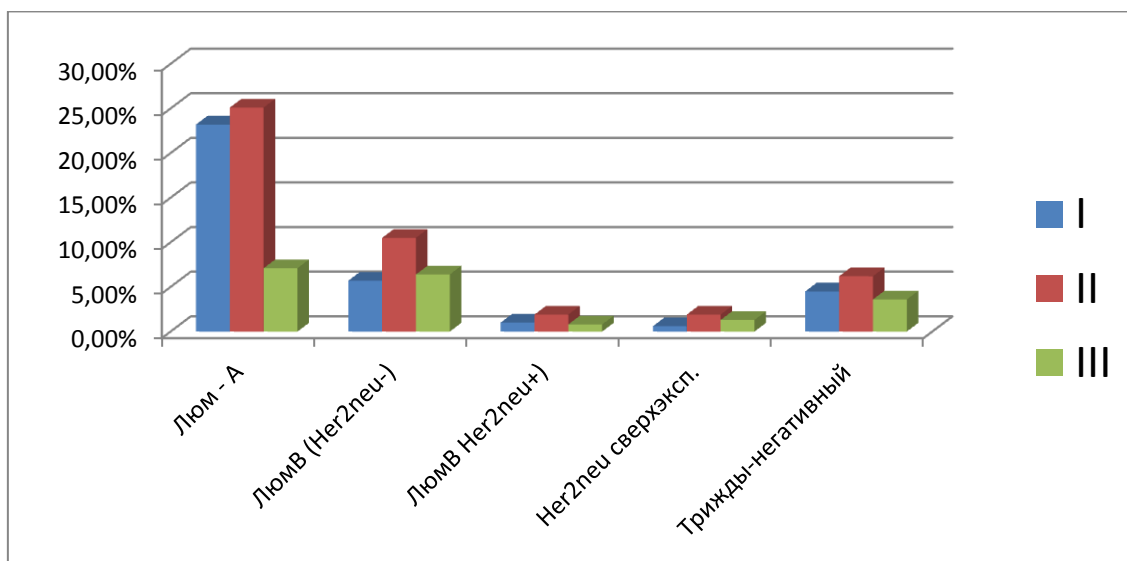


Рисунок 3. Распределение больных пожилого возраста по стадиям и подтипам.

При распределении больных по стадиям в зависимости от биологического подтипа во всех группах отмечено превалирование II стадии. Количество больных I стадии заболевания Люминальным А подтипом составило 23%, II стадии - 25% и III- 7%.

Такая же тенденция отмечается в остальных группах больных. Так, например, в случае с Люминальным В подтипом I стадия - 5%, II стадия – 10,5%, III стадия-6,4% (рис.3).

Из 577 включенных больных, прогрессирование выявлено в 81 случаях (местный рецидив выявлен у 17 больных). По биологическим подтипам сложилась следующая картина: Люминальный А подтип - 29(5%), Люминальный В(Her отрицательный) - 24(4,1%), Люминальный В(Her2 положительный) - 3(0,5%), Her2 сверхэкспрессирующий - 9(1,5%) и трижды-негативном подтипе РМЖ - 16(2,7%). Всего 13,5% от всего числа больных включенных в исследование. В преобладающем числе наблюдений – 44 (68,7%) были выявлены висцеральные метастазы. Метастатическое поражение печени зарегистрировано у 13 (20,3%) больных, легких – у 7 (10,9%) больных. У 17 (26,5%) больных метастатический очаг локализовался в костях. Также в исследование были включены 3 (4,6%) больных с мтс в головной мозг. Местные рецидивы в 2,9% случаях.

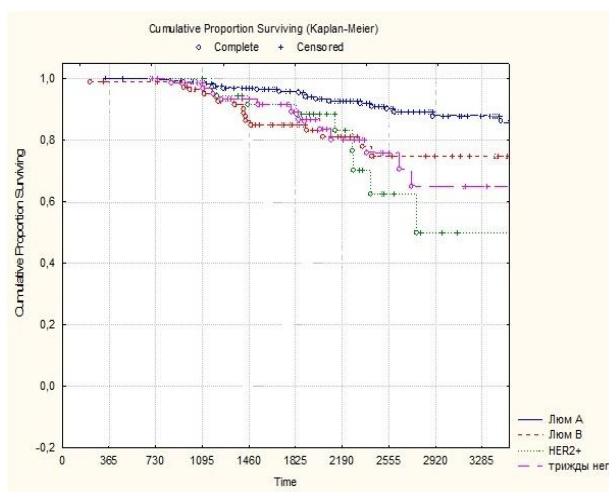


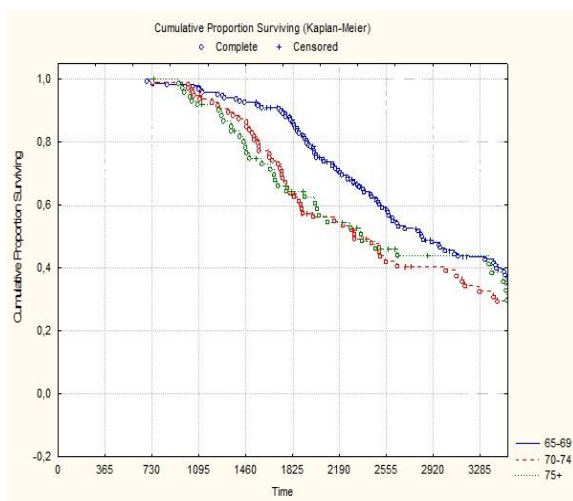
Рисунок 4. Безметастатическая выживаемость больных пожилого возраста в зависимости от биологического подтипа.

Несмотря на высокий уровень выявленных мтс в группе люминального А и люминального В Her2neu отрицательного РМЖ, общая безметастатическая выживаемость была лучше в группе гормончувствительных опухолей.

Клиническое течение рака молочной железы в пожилом возрасте

Анализ результатов 5- и 10- летней общей выживаемости больных операбельным РМЖ в зависимости от возраста показал высокие показатели выживаемости. Кривая выживаемости у больных 65-70 лет оказалась ожидаемо лучше чем в остальных возрастных группах и достигала 89,9% и 44,5% 5-ти и 10-летней выживаемости. В группе 70-75 лет 71,9% и 32,4% и в группе 75 и старше лет 67% и 16,8%, соответственно (рис.5).

При анализе общей выживаемости по стадиям сохраняется общая тенденция благоприятного течения при I стадии 5-летняя выживаемость составила 84,9%, 10-летняя 57,5%. При II-й - 77,6%, и 54%, и в группе с III стадией 67%, и 24%, соответственно ($p=0.006$).



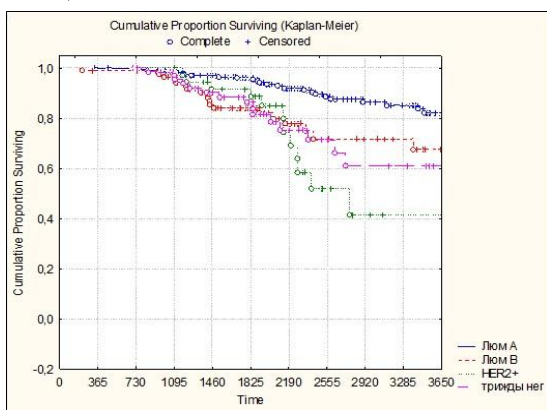
$p=0,001$

Рисунок 5. Общая выживаемость в зависимости от возраста

При распределении больных по стадиям и по возрасту: в группе 65-70 лет показатели 5- и 10-летней общей выживаемости демонстрируют высокие показатели 96,1%, при I-й стадии, при II-й стадии 89,8%, в то время как при III-й стадии показатели общей 5-летней 84,1%, а 10-летней 64,5%, ($p=0.01$).

В группе 70-75 лет как и в группе 75 лет и старше сохраняется положительная тенденция 5-летней выживаемости (до 75%), однако показатели 10-летней общей не достигают 50% ($p<0.07$).

При сравнении полученных данных 5-летней и 10-летней выживаемости выявлено, что показатели 5-летней значительно превышают показатели 10-летней выживаемости. Данная особенность обусловлена высокой частотой смерти от других заболеваний, что напрямую связано с пожилым возрастом больных. Для оценки полученных данных нами определена общая болезнь-специфичная выживаемость (выживаемость определяющая смерть только от рака молочной железы) в зависимости от биологического подтипа. Полученные данные указывают на влияние большой частоты смерти от других заболеваний на снижение показателей общей выживаемости.



$p=0,006$

Рисунок 6. Общая выживаемость с учетом биологических типов.

Высокие результаты выживаемости зарегистрированы у больных Люминального А подтипа - 5-летняя общая выживаемость составила 87,1%, 10-летняя - 81,6%. Выживаемость больных с Люминальным В Her2neu отрицательным подтипом так же достоверна выше 5-летняя 82,3%, 10-летняя 66,2%. При трижды-негативным РМЖ – 75,8% и 61,2%, соответственно. 5-летняя выживаемость при Her2neu сверхэкспрессирующих биологических подтипах составила 81,2%, 10-летняя 41,1%, что отражает агрессивный характер данного типа опухолей (рис 6.).

Большинство больных - 552 (95,6%) имели хотя бы одно заболевание сердечно-сосудистой системы, куда вошли: ИБС, гипертоническая болезнь, недостаточность кровообращения, перенесенные инсульты и инфаркты миокарда, варикозная болезнь вен нижних конечностей. У 141 (24,5%) больных имелась патология эндокринной системы - тиреотоксический зоб, сахарный диабет, ожирение. Заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит) выявлены у 32 (5,5%) больных, желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты, язвы, колиты, эрозии, полипозы, болезнь Крона) - у 96 (16,6%), мочеполовой системы (хронические пиелонефриты, гломерулонефриты, циститы) - у 49 (8,1%). Гинекологические заболевания (миомы, эндометриозы, аднекситы, кисты яичников, эрозии шейки матки) были у 112 (19,4%) больных, что составило 8,1%.

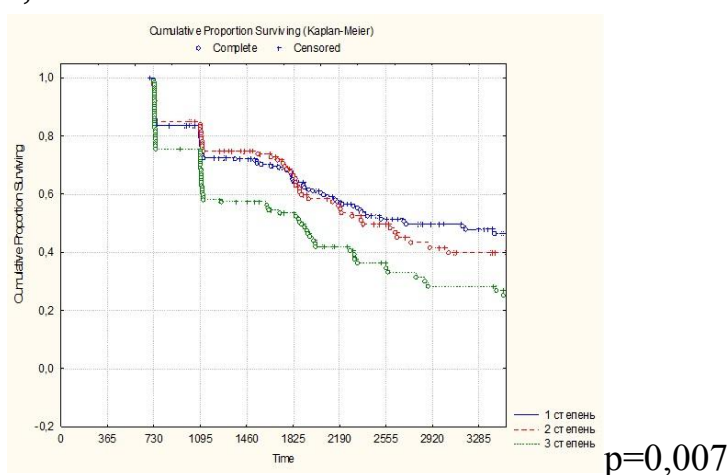


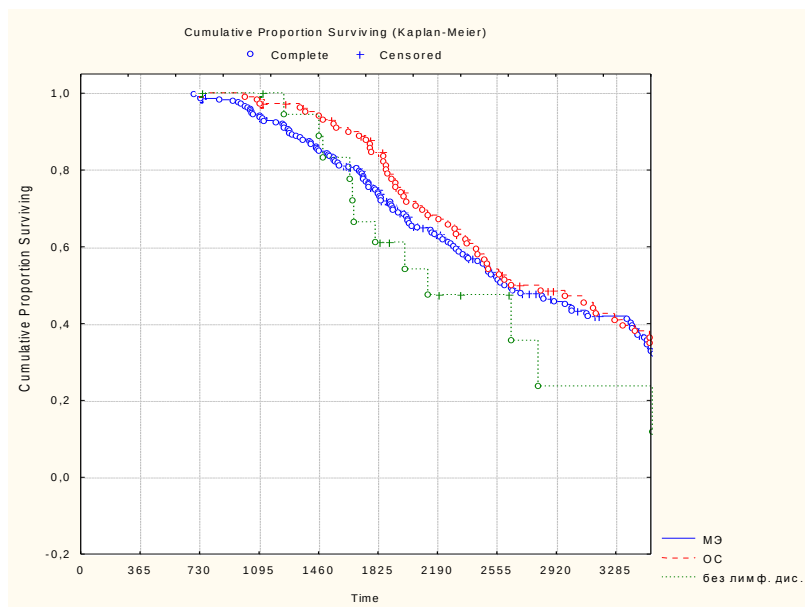
Рисунок 7. Общая 10 летняя выживаемость пожилых больных с учетом степени коморбидности.

Локальное лечение в пожилом возрасте

Хирургическое лечение.

Мастэктомия выполнена в 63,9% случаев, что в первую очередь связано со стадией заболевания (преимущественно II -45,5% и III-19,4%) и в

некоторых случаях - желанием пациентки. С биопсией сигнального лимфоузла выполнено 10,5% хирургических вмешательств, без лимфодиссекции - 5,8%. Только хирургическое лечение получили 59 больных.



$p=0.04$

Рисунок 8. Общая выживаемость в зависимости от выбранного оперативного пособия.

Несмотря на общую благоприятную тенденцию выживаемости, при анализе 10-летней общей выживаемости в группе больных с оперативными вмешательствами без лимфодиссекции показатель выживаемости составил – 10,2%, в сравнении с группой радикальных вмешательств – 45,4% при мастэктомии и 43,2% при органосохраняющих операциях ($p=0.04$). При оценке возможности выполнения сигнальной биопсии в этой группе больных были получены следующие результаты: 5-летняя общая выживаемость в группе с сигнальной биопсией не уступает вмешательствам с обычной лимфодиссекцией – 83,8% и 82,3%, соответственно, 10-летняя общая выживаемость – 43,2% и 41,3%, соответственно. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в пожилом возрасте операциями выбора являются радикальные вмешательства, такие как мастэктомия и органосохраняющие операции с лимфодиссекцией или с биопсией сигнального лимфоузла.

Послеоперационная лучевая терапия

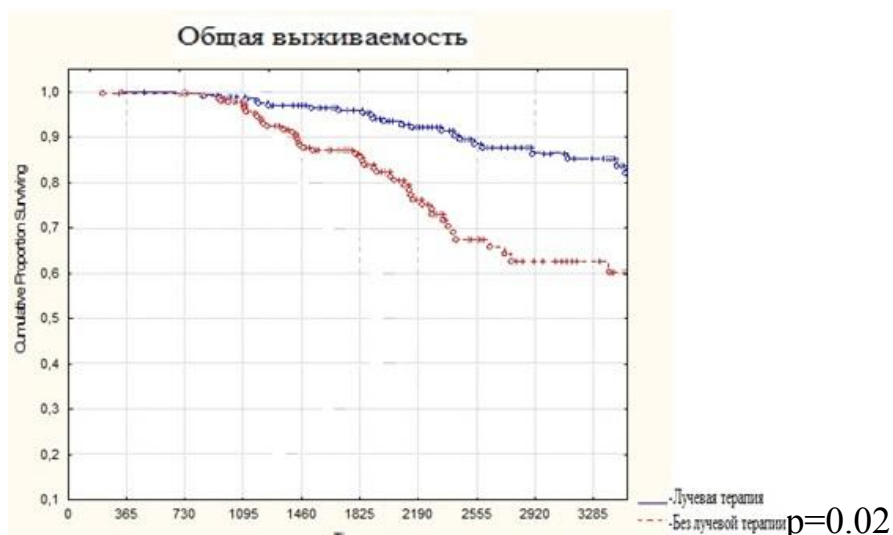


Рисунок 9. Оценка общей выживаемости в зависимости от проведения адъювантной лучевой терапии.

Как показал анализ, проведение лучевой терапии у кого улучшает показатели общей выживаемости: 5-летняя выживаемость составила 94,2% в сравнении с 82,1% без лучевой терапии, 10-летняя - 81,2% и 58,9%, соответственно ($p=0,02$, рис. 9).

Похожие результаты получены при оценке безрецидивной выживаемости: 5-летняя выживаемость составила 78,7% в сравнении с 69,3% без лучевой терапии, 10-летняя - 38,9% и 28,7%, соответственно ($p=0,04$).

При анализе больных получивших лучевую терапию по степеням коморбидности были получены следующие результаты болезнь-специфичной выживаемости: 1 степень коморбидности 5-летняя выживаемость -84,1%, 10-летняя 31,6%. При 2й степени 5-летняя выживаемость составила 72,9% и 10-летняя-23,1. При 3 степени коморбидности 5-летняя -66,1%, 10-летняя 12,2%. Таким образом лучевая терапия при высокой степени коморбидности может обладать потенциальным негативным эффектом.

Системное лечение РМЖ в пожилом возрасте с учетом биологических подтипов.

Люминальный-А РМЖ: Отмечается высокая 5-летняя общая выживаемость люминального А подтипа вне зависимости от гормонотерапии. Группа больных получивших ингибиторы ароматазы не уступают группе получивших Тамоксифен - 90% и 91,2%, соответственно. При анализе 10-летней выживаемости разница в более чем 10% (64,5% в группе ингибиторов ароматазы и 76,1% в группе Тамоксифена), можно

объяснить более высокой степенью коморбидности пациенток получивших гормонотерапию ингибиторами ароматазы. Улучшение общей и безрецидивной выживаемости от добавления химиотерапии в данной группе не обнаружено($p=0.01$).

Люминальный В (Her2 отрицательный) подтип: При расчете общей выживаемости выявлено, что при Люминальным В подтипе добавление к лечению химиотерапии, в особенности таксан-содержащей, приносит несомненную пользу – 5-летняя общую выживаемость достигает 82,1%, 10-летняя выживаемость 40%. Так же, нами получено преимущество назначения антрациклинсодержащих схем над безантрациклиновыми при оценке 5-летней общей выживаемости - 85% против 75,2% ($p=0.05$).

При сравнении схем адъювантного лечения лучшая общая выживаемость оказалась в группе получающих комбинированное (ПХТ+ГТ) лечение: 5-летняя - 86,2%, 10-летняя - 64,1%. В сравнении с только Тамоксифеном - 78,9% и 51%, соответственно. При назначении ингибиторов ароматазы - 48,9%, и 23,6%, соответственно($p=0.01$).

Люминальный В (Her2neu положительного) подтип: В анализ исследования вошло 22 больных с Люминальным Her2neu сверхэкспрессирующим РМЖ. У больных с данным подтипом заболевания 13 получили безантрациклинованную и 12 антрациклинсодержащую химиотерапию. В 2х случаях системное лечение не проводилось в следствии выраженных сопутствующих заболеваний.

Гормонотерапию получили 19 больных: тамоксифен – 18 больных и одна больная Тамоксифен с последующим переводом на ингибиторы ароматазы. Только химиотерапию получили 7 больных, в сочетании с таргетной терапией Трастузумабом. Средняя продолжительность жизни оказалась выше в группе с сочетанной химиотерапией с Трастузумабом 6,4 года в сравнении с только одной химиотерапией - 5,3 года Средняя продолжительность жизни при данном подтипе не превысила 6 лет, что указывает на агрессивность данного подтипа.

Her2neu сверхэкспрессирующий подтип: В группу Her2neu сверхэкспрессирующих опухолей вошли 21 больная, 4 из них не получили системного лечения. В 11-ти случаях получили таксансодержащую химиотерапию, в 4 - антрациклинсодержащую, таргетную терапию Трастузумабом – 11 больных (9 - в сочетании с химиотерапией и 2 с лучевой терапией). Четверым больным было проведено только хирургическое лечение, что как и в других биологических типах в первую очередь связано с выраженной сопутствующей патологией. Общая выживаемость оказалась выше в группе получивших таргетную терапию с химиотерапией - 5,6 лет

против только химиотерапии 5,1 год ($p>0.05$). Общая выживаемость как и при Люминальным В Her2(+) не превысила 10 летний порог и составила 5,3 года.

При анализе общей выживаемости больных РМЖ в зависимости от экспрессии Her2neu, 5-летняя выживаемость больных с Her2neu негативным статусом составила 86%, в то время, как в группе Her2neu-экспрессирующей опухоли – всего лишь 68% ($p=0.05$). Несмотря на то, что РМЖ в пожилом возрасте протекает благоприятно, гиперэкспрессия Her2neu служит маркером агрессивности течения заболевания. Всего в группах Her2 положительных опухолей только 18 больных получили терапию Трастузумабом, что не позволяет провести достоверно статистический анализ пользы таргетного лечения в данной группе. В группе больных получивших Трастузумаб отмечалась тенденция к повышению показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Трижды негативный подтип: В группу трижды негативного РМЖ были включены 83 больных: получили адъювантную полихимиотерапию 37 больных, средний возраст которых составил 68 лет, (13-безантрациклиновую, 2-таксансодержащую и 22-антрациклинсодержащую), 11 только лучевую терапию (средний возраст 70 лет). Адъювантного лечения в этой группе не получили 35 больных (42,2%). Средний возраст составил 73,7 года. Отмечен высокий индекс коморбидности среди не получивших системное лечение больных. 5-летняя выживаемость больных, не получивших системного лечения оказалась меньше в среднем на 2,3 года в сравнении с получившими.

Лучшие результаты общей выживаемости отмечаются в группе пациентов получивших адъювантную химиотерапию в сравнении с группой, в которой по разным причинам больные не получили химиотерапию ($p=0.008$).

Сравнительный анализ предполагаемой продолжительности жизни на основе коморбидности и биологических особенностей опухоли.

Для оценки результатов системного лечения все больные были разделены на гормончувствительную и гормонотрицательную группу.

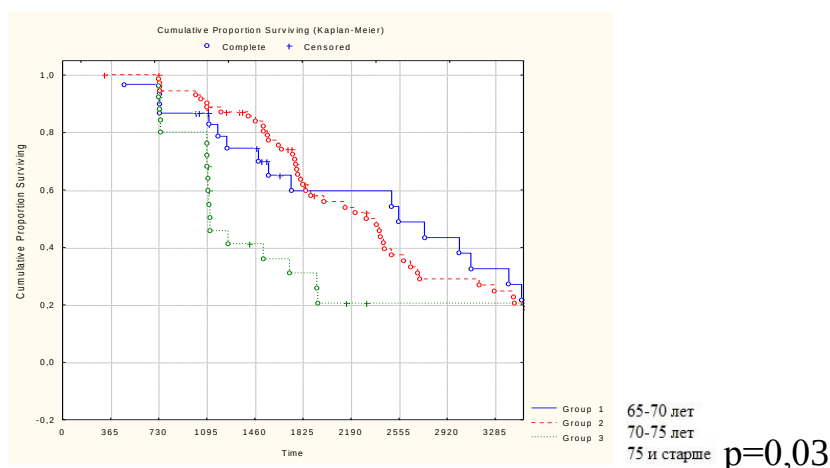


Рисунок 10. Общая выживаемость гормончувствительных опухолей с учетом степени коморбидности.

При анализе гормончувствительных опухолей первой степени коморбидности в группе больных 65-70 лет 10-летняя выживаемость отмечалась в 42,9% случаев, в группе 70-75 лет - 39,8%, в группе старше 75 лет - в 23,8% ($p=0.2$). При второй степени коморбидности - 33,1%, 28,4% и 26,3%, соответственно ($p=0.01$). При 3 степени коморбидности - 23,8%, 18% и 17%, соответственно (рис 10).

Так же мы сравнили полученные нами данные с результатами adjuvantonline.com для оценки предполагаемой пользы системного лечения: в группе 65-70 лет ожидается не менее 45% выживших более 10 лет при 1 степени коморбидности, 39% при второй и 27% при 3 степени. В группе 70-75 лет - 41%, 35% и 22%, соответственно. В группе старше 75 лет - 40%, 29% и 19%, соответственно. Достигнутая разница между полученной и ожидаемой продолжительностью жизни не превысила 5%. ($p<0.5$)

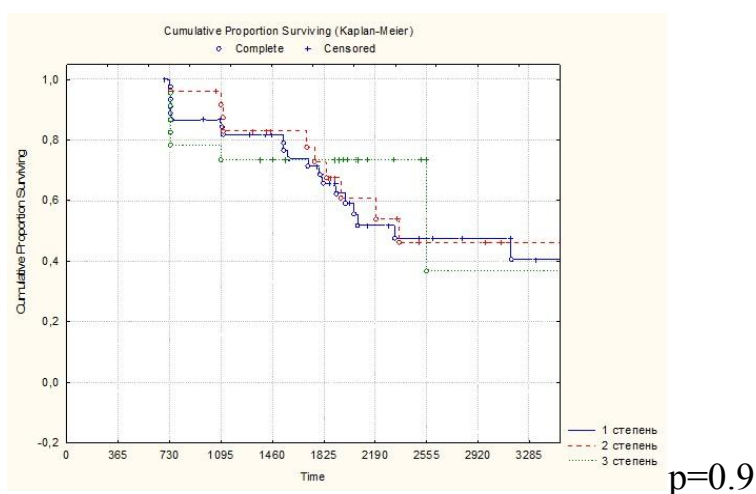


Рисунок 11. Общая выживаемость гормонотрицательных опухолей с учетом степени коморбидности.

В группе 65-70 лет при 1 степени коморбидности общая 10-летняя выживаемость достигла 38%, при второй степени - 36,1%, и при третьей степени - 30,2% ($p=0.3$). В группе 70-75 лет - 35%, 27,5% и 21%, соответственно ($p=0.8$). В группе больных старше 75 лет при анализе не получено достоверно значимых статистических величин (рис. 11). При сравнительном анализе данных в adjuvantonline.com сохраняется подобная тенденция.

Ожидаемая продолжительность жизни пожилых больных с учетом коморбидности

Для оценки предполагаемой продолжительности жизни с учетом степени коморбидности были использованы данные, полученные с помощью вебкалькулятора www.eprognosis.org.

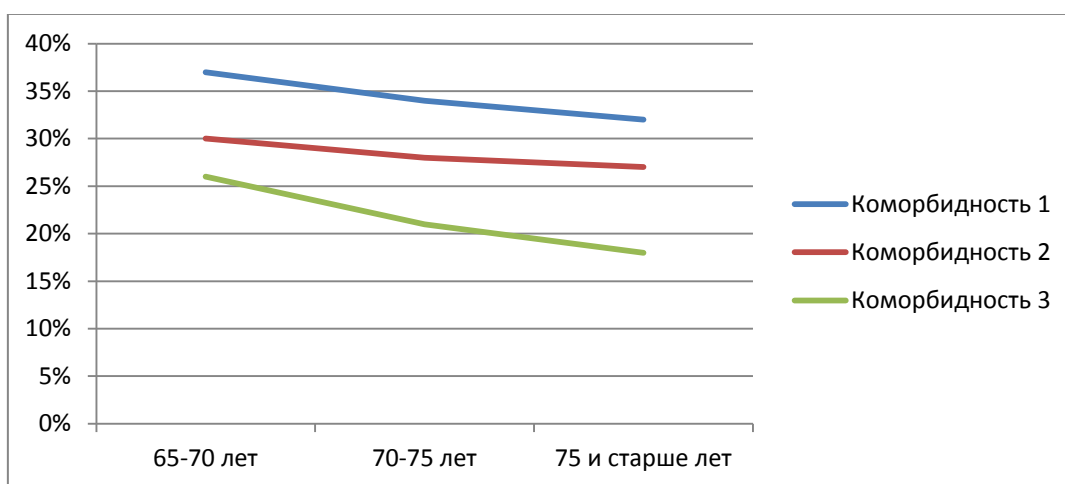


Рисунок 12. Общая оценка 10 летней выживаемости рассчитанная с помощью вебкалькулятора eprognosis.org.

Показатели предполагаемой 10-летней выживаемости полученные с помощью он-лайн программы www.eprognosis.org, распределились следующим образом: в группе 65-70 лет при первой степени коморбидности - 37%, при второй - 30% и 26% при третьей степени коморбидности. В группе 70-75 лет - 34%, 28% и 21%, соответственно. В группе старше 75 лет - 32%, 27% и 18%. Полученный результат коррелировал с нашими данными т.к. разница между оцениваемой и реальной продолжительностью жизни составила не более 10% ($p<0.5$), что позволяет рекомендовать использование данного веб-калькулятора, для оценки ожидаемой продолжительности жизни при принятии решения о тактике лечения,

Выводы

1. У пожилых больных (>65 лет) гормон-чувствительный РМЖ выявляется у 81,9%, при этом чаще отмечаются местно-распространенные формы – 64.8% ($p<0,05$).
2. В группе пожилых больных в сравнении с контрольной группой (45-55 лет) реже отмечались Her2neu положительные подтипы – 7.5% и 14.2%, соответственно. Частота трижды-негативного подтипа составила 14.4% и 19.8%, соответственно.
3. Определение степени коморбидности, является независимым, важным фактором прогноза жизни пожилого больного вне зависимости от биологического подтипа заболевания, так при 1 степени коморбидности общая 10летняя выживаемость достигла 38%, при второй степени 36,1%, и при третьей степени- 30,2% ($p=0.3$). В группе 70-75 лет при первой степени- 35%, при второй степени коморбидности -27,5% и 21%, соответственно при третьей ($p=0.6$). Среди больных старше 75 лет не получено достоверно значимых статистических величин.
4. Назначение адъювантной химиотерапии в лечении люминального А биологического подтипа не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с гормонотерапией. Последовательное назначение химиотерапии и гормонотерапии в лечении Люминального В подтипа у пожилых достоверно улучшает показатели 10 летней в сравнении с одной только гормонотерапией - 68% против 41% ($p=0.05$).
5. При лечении гормонотрицательных биологических подтипов у пожилых больных антрациклин-содержащие и безантрациклиновые (CMF) схемы химиотерапии демонстрируют схожие показатели при анализе 5-летней общей выживаемости, однако 10-летняя общая выживаемость выше в группах получивших антрациклины -58,2% против 12% ($p=0.008$).
6. Лучшие показатели выживаемости достигнуты у больных с радикальными вмешательствами (мастэктомия или органосохраняющие операции) с лимфодиссекцией или биопсией сигнального лимфоузла. В группе больных без лимфодиссекции 10-летний рубеж ни одна пациентка не пережила ($p=0.02$).

Практические рекомендации

Пожилой возраст не должен является противопоказанием к выполнению стандартных диагностических процедур с последующим определением биологического подтипа, для выбора тактики лечения этих больных.

Для оценки ожидаемой продолжительности жизни возможно использование данных www.eprognosis.org.

Adjuvantonline.com учитывает и позволяет дать врачам оценку предполагаемой пользы от адьювантного системного лечения, что может повлиять на расчет потенциальной выгоды от лечения с учетом гормонального статуса опухоли и возраста.

Список работ опубликованных по теме диссертации:

1. Иванова О.А., Жильцова Е.К., Иванов В.Г., **Воротников В.В.**, Бараш Н.Ю., Шурдумова М.А., Факова Р.М., Попова Р.Т.. Повышение СА 15.3 при РМЖ, как индикатор прогрессирования заболевания IX Международная ежегодная конференция – Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы 2012 с. 122-124.
2. Иванова О.А., Жильцова Е.К., Иванов В.Г., Факова Р.М., Бараш Н.Ю., Попова Р.Т., **Воротников В.В.**, Шурдумова М.А.. Кi 67 как маркер выбора химио-гормонального лечения РМЖ., IX Международная ежегодная конференция – Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы 2012 с. 124-126.
3. **Воротников В.В.**, Шурдумова М.А., Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Бараш Н.Ю., Попова Р.Т.. О возможности выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов в амбулаторных условиях Сибирский онкологический журнал 2012 прилож.1 с.38.
4. Иванова О.А., Жильцова Е.К., Иванов В.Г., **Воротников В.В.**, Бараш Н.Ю., Шурдумова М.А., Факова Р.М., Попова Р.Т.. Значение маркера Са 15.3 у больных операбельным и метастатическим РМЖ. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ 2012 с. 278.
5. Табагуа Т.Т., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю. **Воротников В.В.** Клинико-морфологические особенности и лечение долькового рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2013.-N3.-С.386-389.Библ.6 назв.

6. **Иванова О.А., Жильцова Е.К., Иванов В.Г., Воротников В.В.. Применим ли стандарт лечения рака молочной железы у пожилых пациенток: аргументы за и против. Успехи геронтологии 2013 Т.26.№3.с.469-471.**
7. **Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Топузов Э.Э., Иванов В.Г., Воротников В.В., Лалак И.А., Брянцева Ж.В., Усунгван М.В., Целуйко А.И.. Рак молочной железы и беременность. Фарматека 2014 №4 с.277.**
8. **Гельфонд М.Л., Иванов В.Г., Семиглазов В.Ф., Воротников В.В., Белоусова Т.А., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Ермилова Е.В., Федосов С.И. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы с помощью матричного светодиодного аппарата Латус. Вопросы онкологии 2-2015, том 61, Vol. 61, с. 430.**
9. **Воротников В.В., Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Табагуа Т.Т., Петренко О.Л., Аполлонова В.С., Шу В., Труфанова Е.С.. Особенности течения и лечения рака молочной железы у пожилых >65 лет. Сборник тезисов: 3 конгресс онкологов Узбекистана 16.05.2015 с.200.**
10. **Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Воротников В.В.. Роль стволовых клеток рака молочной железы в метастазировании. Вопросы онкологии 2-2015, том 61, Vol. 61, с. 169-173.**