

Малакаев Саламат Сатвалидьевич

Аспирант

Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова

ORCID-0000-0002-4742-8210

Аралбаев Рахатбек Туралиевич

д.м.н., профессор,

заведующий отделением лучевой терапии

*Национального Центра Онкологии и гематологии МЗ КР,
президент ассоциации радиологов Кыргызской Республики*

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ, БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И БОЛЕЗНЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

PREDICTION FACTORS OF GENERAL, NON-RESIDENT AND DISEASE OF SPECIFIC SURVIVAL IN BREAST CANCER PATIENTS IN THE ELDERLY AND OLD AGE

Аннотация. В представленной научной статье рассматриваются факторы прогноза общей, безрецидивной и болезнь специфической выживаемости у больных раком молочной железы в пожилом и старческом возрасте. По мнению авторов, ежегодно во всем мире по поводу рака молочной железы впервые диагностируется все большее количество пациенток пожилого и старческого возраста. В пожилом и старческом возрасте имеются особенности клинического течения рака молочной железы в связи с низким метаболизмом организма, состоянием менопаузы, что отражается в медленном росте и прогрессировании опухоли, однако факторы прогноза не отличаются от категории пациенток в возрасте до 60 лет. Основными факторами прогноза относительно выживаемости выступают размер первичной опухоли, степень поражения регионарных лимфатических узлов (подключичных, подмышечных, подлопаточных), гистологическая форма опухоли, степень злокачественности. Ввиду того, что в пожилом и старческом возрасте, почти у всех пациенток имеется сопутствующая патология, которая в некоторых случаях и выступает в роли причины смерти, нами выделена отдельная болезнь специфическая выживаемость. Оценка факторов, прогнозирующих показатели выживаемости, является важным составляющим в оценке лечения рака молочной железы.

Abstract: The presented scientific article discusses the factors of prognosis of general, relapse-free and disease-specific survival in patients with breast cancer in the elderly and senile. According to the authors, every year around the world for the first time an increasing number of elderly and senile patients are diagnosed with breast cancer. In the elderly and senile age, there are features of the clinical course of breast cancer due to the low metabolism of the body, the state of menopause, which is reflected in the slow growth and progression of the tumor, however, the prognosis factors do not differ from the category of patients under the age of 60 years. The main factors in the prognosis of survival are the size of the primary tumor, the degree of damage to regional lymph nodes (subclavian, axillary, subscapular), the histological form of the tumor, and the degree of malignancy. Due to the fact that in elderly and senile age, almost all patients have a concomitant pathology, which in some cases acts as the cause of death, we identified a specific disease specific survival. Evaluation of factors predicting survival rates is an important component in evaluating the treatment of breast cancer.

Ключевые слова: Рак молочной железы, прогностические факторы, выживаемость, пожилой и старческий возраст.

Key words: Breast cancer, prognostic factors, survival, elderly and senile age.

Актуальность: В 2018 году официально во всем мире зарегистрирован 2 088 849 больных женщин, обратившихся в медицинские учреждения по поводу рака молочной железы впервые. Онкологические заболевания занимают большой процент в общем показатели смертности от всех заболеваний, среди которых рак молочной железы одна из основных причин смертности. Рак молочной железы встречается наиболее часто и занимает около 35 % от всех онкологических заболеваний [1 - 9]. С возрастом частота диагностирования рака молочной железы снижается, несмотря на это, рак молочной железы в пожилом и старческом возрасте имеет тенденцию к росту [9 - 19]. Клинические протоколы, которые

бы соответствовали требованиям относительно пожилого и старческого возраста больных, по данным международного сообщества геронтологической онкологии не разработаны в настоящее время[20 - 21]. Во всем мире подобная ситуация способствует заинтересованности онкологов в развитии работ в данном направлении. В пожилом и старческом возрасте у всех пациенток имеется одно или более сопутствующих заболеваний. Сопутствующая патология влияет на выбор лечения. В пожилом и старческом возрасте организм претерпевает изменения, которые проявляются в снижении скорости обмена веществ, иммунного ответа[21 - 27].

Цель исследования: оценить влияние размера опухоли, степени поражения регионарных лимфатических узлов, гистологической формы опухоли и степени злокачественности на общую, безрецидивную и специфическую болезни 3 и 5 летнюю выживаемость.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни пациенток пожилого и старческого возраста. Общее количество пациенток составило 177 человек, 131 человек или 74 % – пожилого возраста и 46 человек или 26 % - старческого возраста, средний возраст пациенток составил $69,8 \pm 6,7$ лет. Расчеты проведены в программе СПСС статистика, с помощью оценки выживаемости по Каплану – Мейеру.

Результаты и обсуждения:

Размер опухоли отражает время обращения пациенток и скорость роста опухоли. Во избежание статистических ошибок 3 пациентки с размером опухоли pT1 (до 2 см) исключены из исследования. Общая выживаемость у пациенток pT2 3 летняя 95 %, 5 летняя 53,5 %, $P = <0,05$, pT3 3 летняя 80 %, 5 летняя 47,5 %, $P = <0,05$, pT4 3 летняя 58 %, 5 летняя 11,4 %, $P = <0,05$. Безрецидивная выживаемость у пациенток pT2 3 летняя 97 %, 5 летняя 94,9 %, $P = 0,02$, pT3 3 летняя 95 %, 5 летняя 95 %, $P = 0,02$, pT4 3 летняя 77,1 %, 5 летняя 77,1 %, $P = 0,02$. Общая выживаемость специфическая болезни у пациенток pT2 3 летняя 95 %, 5 летняя 88,9 %, $P = 0,04$, pT3 3 летняя 85 %, 5 летняя 82,5 %, $P = 0,04$, pT4 3 летняя 62 %, 5 летняя 45,7 %, $P = 0,04$. Данные отражены в таблице 1 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 1

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗМЕРА ОПУХОЛИ (pT) НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Критерий pT	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
Общая выживаемость				
pT2	99	95 (3,2)	53,5 (6)	Менее 0,05
pT3	40	80 (4,8)	47,5 (8,8)	Менее 0,05
pT4	35	58 (2,3)	11,4 (7,5)	Менее 0,05
Безрецидивная выживаемость				
pT2	99	97 (3,3)	94,9 (2,5)	0,002
pT3	40	95 (4,3)	95 (4,3)	0,002
pT4	35	77,1 (5,4)	77,1 (5,4)	0,002
Общая выживаемость специфическая болезни				
pT2	99	95 (3,8)	88,9 (5,4)	0,04
pT3	40	85 (5,9)	82,5 (6,8)	0,04
pT4	35	62 (7,2)	45,7 (9)	0,04

Изучение влияния размера опухоли (pT) на 5 летнюю выживаемость

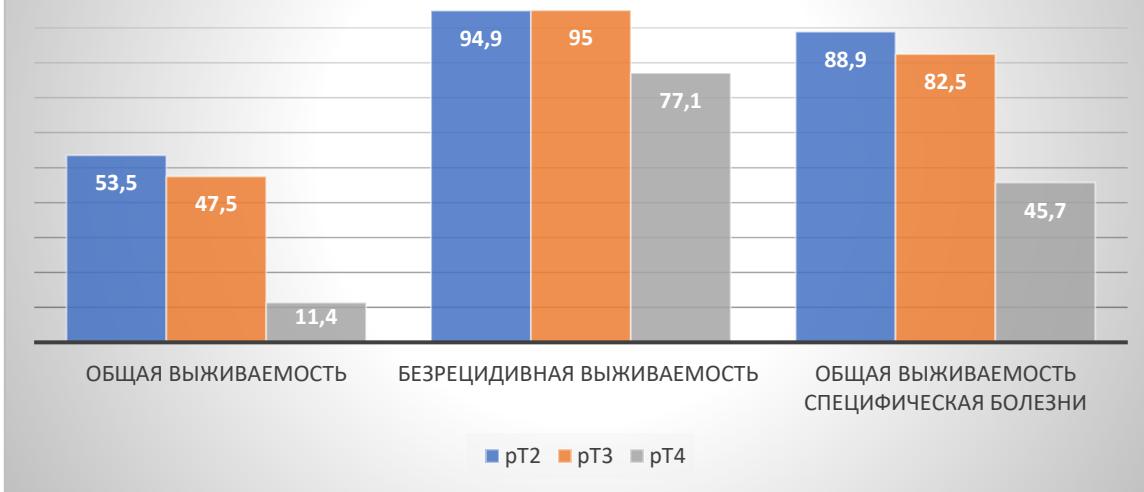


Рисунок 1

Изучение влияния размера опухоли (рT) на 3 летнюю выживаемость

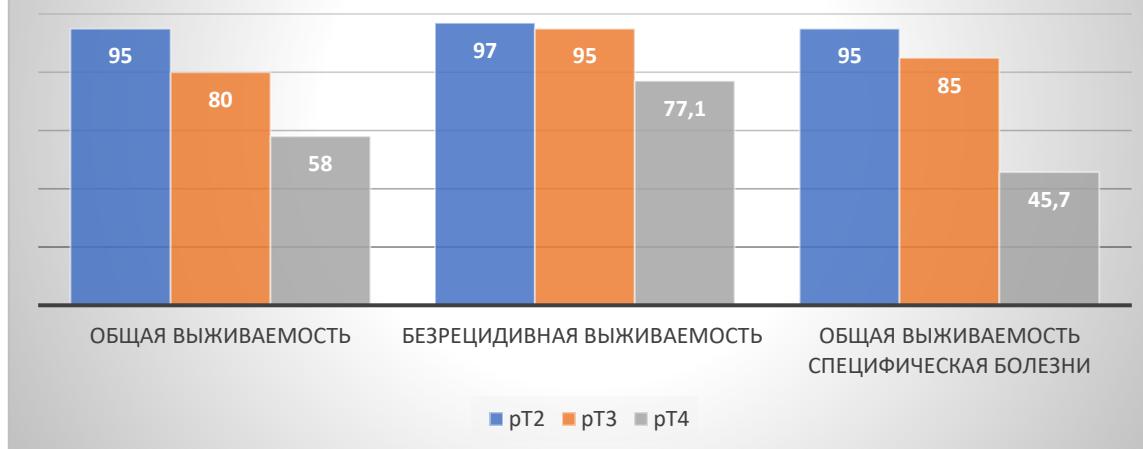


Рисунок 2

Общая выживаемость у пациенток pN03 летняя 90 %, 5 летняя 51,8 %, P = 0,004, pN13 летняя 75 %, 5 летняя 39,3 %, P = 0,004, pN23 летняя 78 %, 5 летняя 20 %, P = 0,004, pN33 летняя 70 %, 5 летняя 63,6 %, P = 0,004. Безрецидивная выживаемость у пациенток pN03 летняя 95,3 %, 5 летняя 95,3 %, P = 0,02, pN13 летняя 91,8 %, 5 летняя 91,8 %, P = 0,02, pN23 летняя 75 %, 5 летняя 75 %, P = 0,02, pN33

летняя 90,9 %, 5 летняя 90,9 %, P = 0,02. Общая выживаемость специфическая болезни у пациенток pN03 летняя 88 %, 5 летняя 84,7 %, P = 0,1, pN13 летняя 80 %, 5 летняя 75,4 %, P = 0,04, pN23 летняя 78 %, 5 летняя 65 %, P = 0,05, pN33 летняя 85%, 5 летняя 81,8 %, P = 0,1. Данные отражены в таблице 2 и на рисунках 3 и 4.

Таблица 2

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КРИТЕРИЯ ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ (PN) НА 3 И 5 ЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Критерий pN	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
Общая выживаемость				
pN0	85	90 (6)	51,8 (4,9)	0,004
pN1	61	75 (4)	39,3 (3,9)	0,004
pN2	20	78 (4)	20 (3,8)	0,004
pN3	11	70 (4)	63,6 (3,7)	0,004
Безрецидивная выживаемость				
pN0	85	95,3 (5,8)	95,3 (5,8)	0,02
pN1	61	91,8 (5,6)	91,8 (5,6)	0,02
pN2	20	75 (4,8)	75 (4,8)	0,02
pN3	11	90,9 (4,6)	90,9 (4,6)	0,02
Общая выживаемость специфическая болезни				
pN0	85	88 (4)	84,7 (5,5)	0,1
pN1	61	80 (4,3)	75,4 (4,8)	0,04
pN2	20	78 (4,2)	65 (4,7)	0,05
pN3	11	85 (3,9)	81,8 (4,1)	0,1

Изучение влияния критерия поражения регионарных лимфатических узлов (pN) на 5 летнюю выживаемость

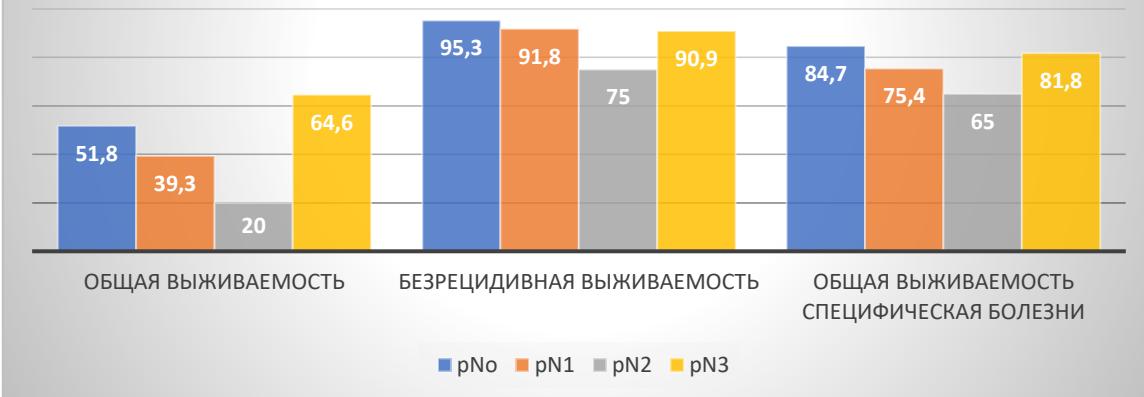


Рисунок 3

Изучение влияния критерия поражения регионарных лимфатических узлов (pN) на 3 летнюю выживаемость

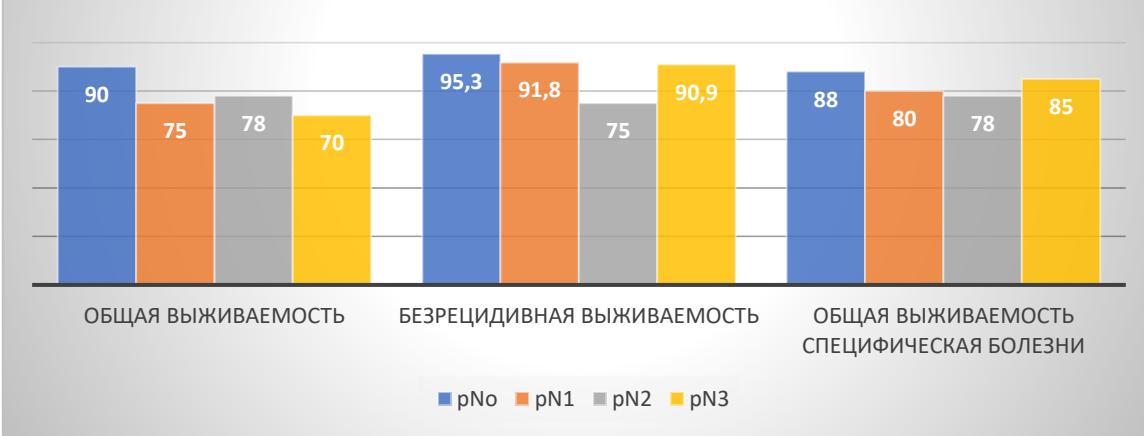


Рисунок 4

Наиболее распространенные гистологические формы рака молочной железы протоковый инфильтрирующий и дольковый инфильтрирующий рак молочной железы, остальные редкие гистологические формы объединены в группу другие формы. Общая выживаемость при протоковом инфильтрирующем раке 3 летняя составила 74 %, 5 летняя составила 53,8 %, $p = 0,5$, дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 68 %, 5 летняя 39,6 %, $p = 0,5$, другие формы дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 72 %, 5 летняя 46,1 %, $p = 0,5$. Безрецидивная выживаемость при протоковом инфильтрирующем раке 3 летняя

составила 92,3 %, 5 летняя составила 92,3 %, $p = 0,9$, дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 91,1 %, 5 летняя 91,1 %, $p = 0,9$, другие формы дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 91,6 %, 5 летняя 91,6 %, $p = 0,9$. Общая специфическая болезни выживаемость при протоковом инфильтрирующем раке 3 летняя составила 88,3 %, 5 летняя составила 84,6 %, $p = 0,6$, дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 80 %, 5 летняя 75,2 %, $p = 0,6$, другие формы дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 89 %, 5 летняя 83,3 %, $p = 0,6$. Данные отражены в таблице 3 и на рисунках 5 и 6.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ОПУХОЛИ НА 3 И 5 ЛЕТНЮЮ
ВЫЖИВАЕМОСТЬ**

Гистологическая форма	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
Общая выживаемость				
Протоковый инфильтрирующий	52	74 (3,7)	53,8 (4,2)	0,5
Дольковый инфильтрирующий	101	68 (4,1)	39,6 (3,5)	0,5
Другие формы	24	72 (4,7)	46,1 (3,3)	0,5
Безрецидивная выживаемость				
Протоковый инфильтрирующий	52	92,3 (5,4)	92,3 (5,4)	0,9
Дольковый инфильтрирующий	101	91,1 (5,3)	91,1 (5,3)	0,9
Другие формы	24	91,6 (4,4)	91,6 (4,4)	0,9
Общая выживаемость специфическая болезни				
Протоковый инфильтрирующий	52	88 (3,7)	84,6 (5,2)	0,6
Дольковый инфильтрирующий	101	80 (4,1)	75,2 (4,3)	0,6
Другие формы	24	89 (4,6)	83,3 (4,4)	0,6

**Изучение влияния гистологической формы
опухоли на 5 летнюю выживаемость**

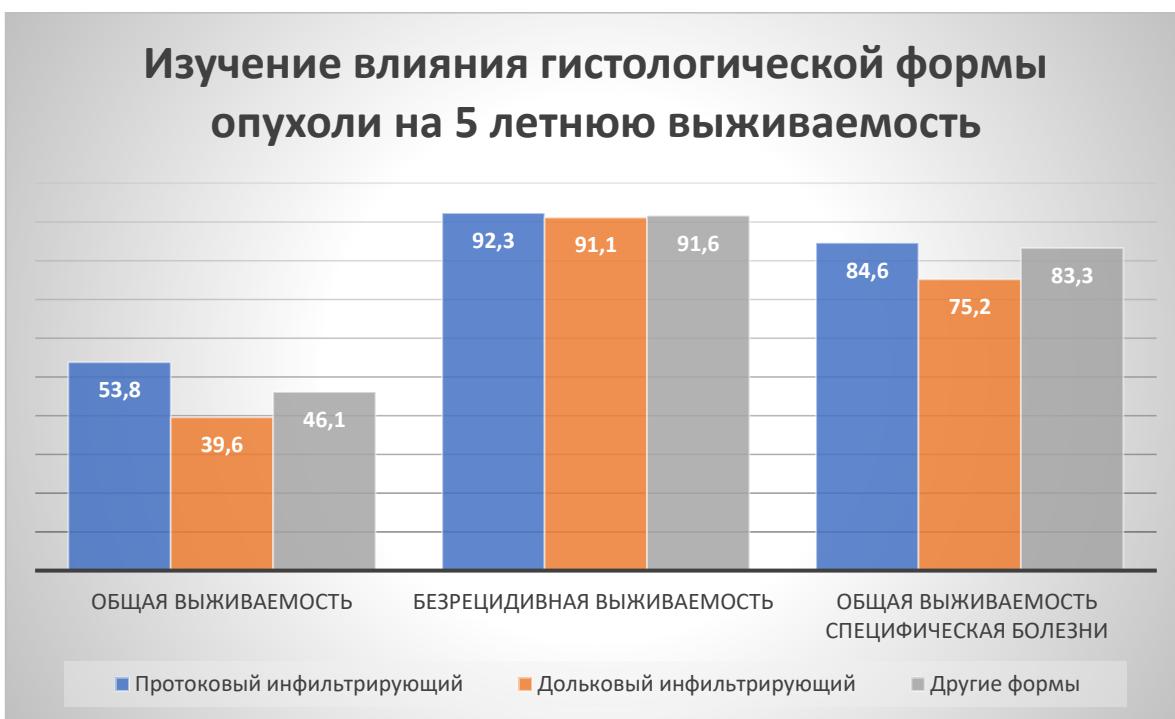


Рисунок 5

Изучение влияния гистологической формы опухоли на 3 летнюю выживаемость

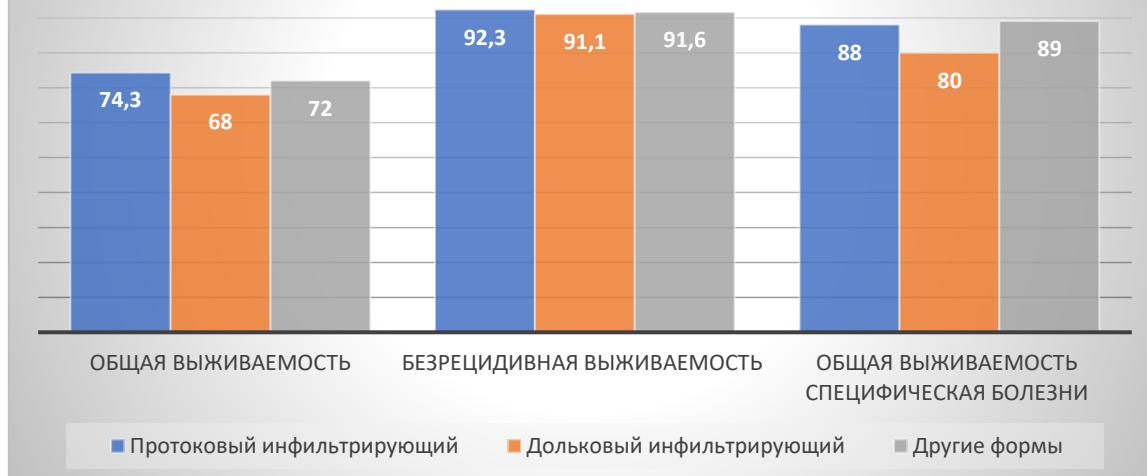


Рисунок 6

Наиболее часто встречалась умеренная и высокая степень злокачественности. Высоко дифференцированный рак молочной железы с низкой степенью злокачественности G1 и не дифференцируемый рак молочной железы Gx исключен из расчетов в связи с низким уровнем достоверности, так как на каждую из групп приходилось 4 и 3 пациентки соответственно. Общая выживаемость при умеренной степени злокачественности 3 летняя 85 %, 5 летняя 46,2 %, $p = 0,004$. При высокой степени злокачественности

3 летняя 52 %, 5 летняя 14,3 %, $p = 0,004$. Безрецидивная выживаемость при умеренной степени злокачественности 3 летняя 95 %, 5 летняя 92,3 %, $p = 0,1$. При высокой степени злокачественности 3 летняя 87 %, 5 летняя 78,6 %, $p = 0,1$. Общая выживаемость специфическая болезни при умеренной степени злокачественности 3 летняя 90 %, 5 летняя 80,1 %, $p = 0,04$. При высокой степени злокачественности 3 летняя 60 %, 5 летняя 57,1 %, $p = 0,04$. Данные отражены в таблице 4 и на рисунках 7 и 8.

Таблица 4

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Степень злокачественности G	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
Общая выживаемость				
G2 умеренная	156	85 (4,3)	46,2 (3)	0,004
G3 высокая	14	52 (3,1)	14,3 (3)	0,004
Безрецидивная выживаемость				
G2 умеренная	156	95 (2,3)	92,3 (3,3)	0,1
G3 высокая	14	87 (3,4)	78,6 (2,4)	0,1
Общая выживаемость специфическая болезни				
G2 умеренная	156	90 (5,1)	80,1 (4,8)	0,04
G3 высокая	14	60 (5,6)	57,1 (1,5)	0,04

Изучение влияния степени злокачественности опухоли на 5 летнюю выживаемость

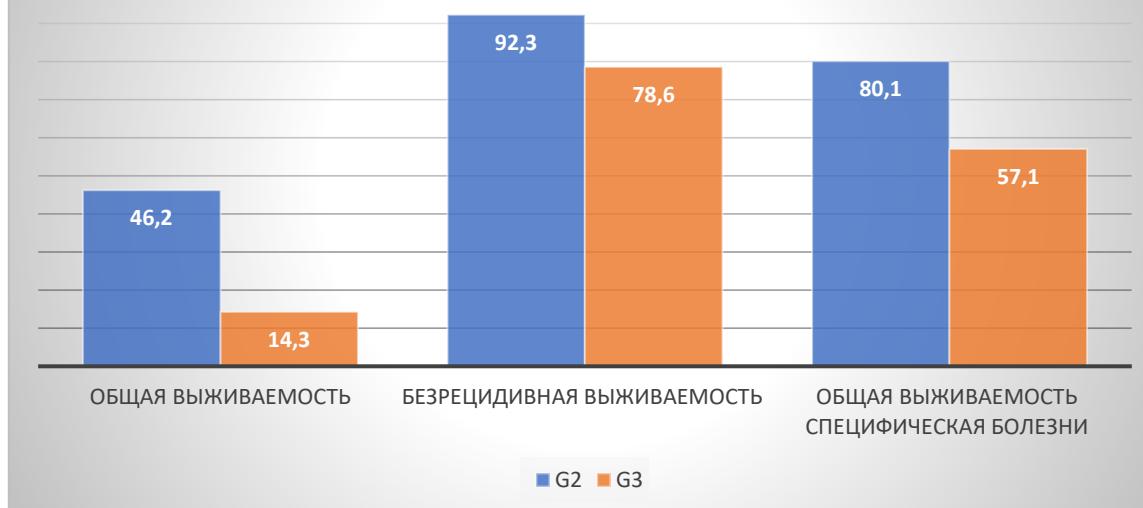


Рисунок 7

Изучение влияния степени злокачественности опухоли на 3 летнюю выживаемость

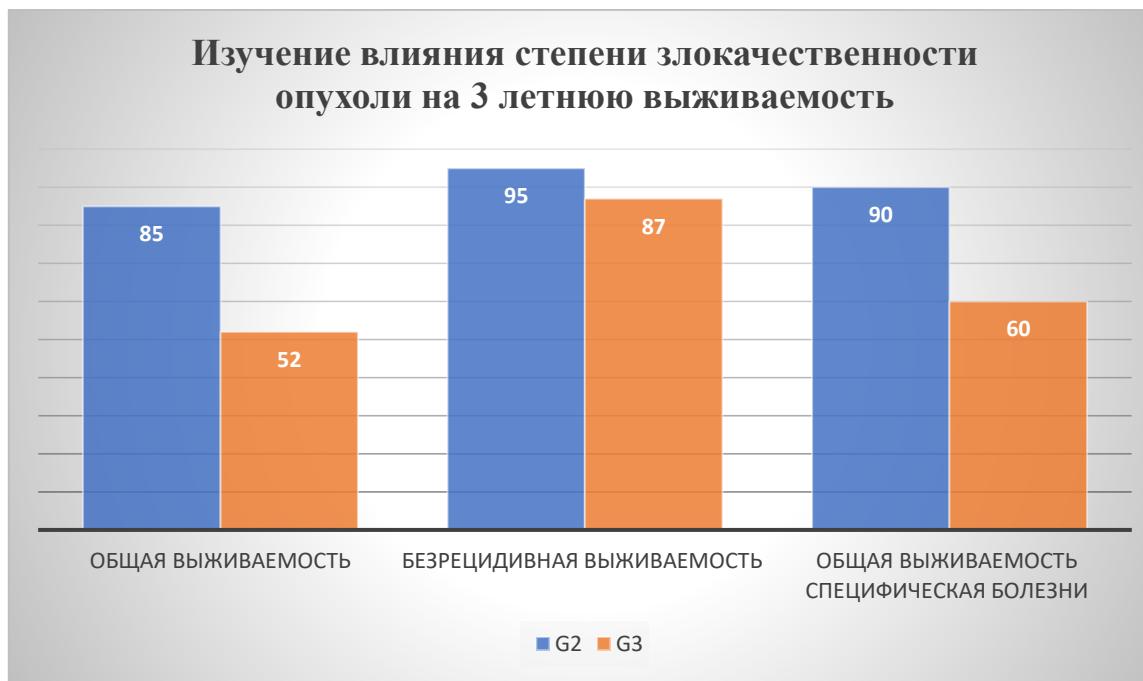


Рисунок 8

Заключение: Увеличение размера опухоли способствует снижению общей, безрецидивной и болезнь специфической выживаемости. Степень поражения регионарных лимфатических узлов также способствует плохому прогнозу относительно общей, безрецидивной и болезнь специфической выживаемости, однако при pN3 выживаемость выше, чем при менее обширном поражении регионарных лимфатических узлов, что вероятно не отражает истинного положения, ввиду малого количества пациентов. При протоковом инфильтрирующем раке молочной железы более благоприятные прогнозы относительно общей, безрецидивной и болезнь специфической выживаемости, чем при дольковом

инфильтрирующем раке молочной железы. Высокая степень злокачественности имеет менее благоприятные прогнозы общей, безрецидивной и болезнь специфической выживаемости.

Литература

1. Tayyem R.F. et all. Nutrient intake patterns and breast cancer risk among Jordanian women: a case-control study – Epidemiology and health – 2019 – Vol 41
2. Dae H. K. et all. Gastric metastasis from invasive lobular breast cancer, mimicking primary gastric cancer: A case report – Medicine – 2018 – Vol 97 - № 13

3. Fan Z. et all. Ultrasound combined with fine needle aspiration cytology for the assessment of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer – Medicine – 2018 – Vol 97 - № 7 – P 1 – 4
4. Воротников В. В. Клинико-морфологические особенности и лечение операбельного рака молочной железы у пожилых (>65 лет) женщин. Автореферат на соискание степени кандидата медицинских наук. 2016 г. с 3.
5. Hannah R. Brewer et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure - Breast Cancer Research and Treatment – 2017 P 193 – 200
6. Апсаликов Б.А. и др. Частота мутаций гена TP53 в регионе радиоэкологического неблагополучия, как фактор риска развития рака молочной железы - Онкология и радиология Казахстана – 2016 - № 1 – с 34 – 37
7. Савхатова А. Д. Лучевая терапия рака молочной железы - Онкология и радиология Казахстана – 2015 - № 4 – с 22 – 25
8. Всемирная Организация Здравоохранения. Информационный бюллетень. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>. 2017
9. Anis Haddad et all. Breast diseases in women over the age of 65 in Monastir, Tunisia – Pan African medical journal – 2018– Vol 31 - № 67
10. Olivia Le Saux et al. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives – Dovepress: Clinical Interventions in Aging – 2015 - № 10 –P 157 – 174
11. Jasmeet C Singh et al. Effect of age on drug metabolism in women with breast cancer - Author manuscript – 2015 – Vol 11 - №5 – P 757 – 766
12. Смирнова О.В. и др. Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению – Злокачественные опухоли – 2017 - № 1 – с 5 – 17
13. Хоров А.О. и др. Хирургические подходы к лечению рака молочной железы – Актуальные проблемы медицины – 2017 – с 948 – 951
14. Рябчиков Д. А. и др. Современные методы лечения рака молочной железы у пожилых - Обзоры литературы – 2017 – Том 16 - № 3 – с 24 – 31
15. Стрюков Д. А. и др. Особенности лечения рака молочной железы в пожилом и старческом возрасте – Украинский морфологический альманах – 2017 – Том 14 - № 3 – 4 – с 54 – 61
16. Лесько К. А. и др. Проблемы выбора стратегии скрининга рака молочной железы у женщин старших возрастных групп - Злокачественные опухоли – 2017 – Том 7 - № 3 – с 5 – 12
17. Sheng C. Knockdown of Ran GTPase expression inhibits the proliferation and migration of breast cancer cells – Molecular medicine report – 2018
18. Haricharan S. et all. STAT signaling in mammary gland differentiation, cell survival and tumorigenesis – Molecular Cell Endocrinology – 2014 – Vol 38 - № 2 – P 560 – 569
19. Shi A. et all. The status of STAT3 and STAT5 in human breast atypical ductal hyperplasia - PLOS One – 2015 – Vol 10 - № 7 – P 1 – 13
20. Jeffers A. M. et all. Breast cancer risk and mammographic density assessed with semi-automated and fully automated methods and BI-RADS – Radiology – 2017 – Vol 282 - № 2 – P 348 – 55
21. Keller B. M. et all. Associations between breast density and a panel of single nucleotide polymorphisms linked to breast cancer risk: a cohort study with digital mammography - BMC Cancer – 2015 - №15- P 143
22. Clauer P. et all. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, and lobular carcinoma in situ - Expert Review Anticancer Therapy – 2016 – Vol 6 - № 335 - P 46
23. Visscher D. W. et al. Clinicopathologic features of breast cancers that develop in women with previous benign breast disease – Cancer - 2016 – Vol 122 - № 3 – P 378 – 85
24. Tice J.A. et all. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer – Journal of Clinical Oncology – 2015 – Vol 33 № 31 – P 37 – 43
25. Kish J. K. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one-year post approval – Breast cancer research – 2018 – P 1 – 8
26. Bihong T. C. et all. Assessing brain volume changes in older women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a brain magnetic resonance imaging pilot study - Breast cancer research – 2018 – P 1 – 11
27. Mandelblatt J.S. et all. Cognitive effects of cancer systemic therapy: implications for the care of older patients and survivors – Journal of Clinical Oncology – 2014 – Vol 32 - № 24 – P 1 – 11