

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 618.19–006.6–037–053

Поступила 2.05.2012 г.

- © **И.В. Колядина**, к.м.н., ассистент кафедры онкологии¹; врач-онколог, хирург²;
И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, зав. кафедрой онкологии^{1,2};
С.Н. van de Velde, Dr., PhD, профессор, глава хирургического отдела³;
Р.К. Kuppen, Dr., PhD, глава исследовательской лаборатории³;
N.G. Dekker-Ensink, Drs., PhD, сотрудник исследовательской лаборатории³;
E. de Kruijf, Drs., сотрудник исследовательской лаборатории³;
A. Sajet, сотрудник исследовательской лаборатории³;
G.J. Liefers, Dr., PhD, врач-онколог хирургического отдела³;
E. Bastiaannet, PhD, сотрудник отделения статистики хирургического отдела и отдела геронтологии³;
Г.А. Франк, д.м.н., профессор, зав. отделением патологической анатомии опухолей⁴;
Д.В. Комов, д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением диагностики опухолей²;
А.С. Ожерельев, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения диагностики опухолей²;
А.И. Карселадзе, д.м.н., профессор, зав. отделением патологической анатомии опухолей²;
В.Д. Ермилова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Я.В. Вишневская, к.м.н., научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей²;
Н.П. Макаренко, к.м.н., доцент кафедры онкологии^{1,2};
К.А. Тетерин, зав. радиологическим отделением клиники¹;
С.М. Банов, к.м.н., врач-онколог¹

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, 123995, ул. Баррикадная, 2/1;

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, 24;

³Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды, 2300 RC, P.O. Box 9600;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, 125284, 2-й Боткинский переулок, 3

Цель исследования — изучить прогностическое значение возраста при раннем раке молочной железы (T₁N₀M₀-стадии) на большом клиническом материале.

Материалы и методы. В мультицентровое исследование включены архивные данные о пациентках с ранним раком молочной железы (T₁N₀M₀-стадии), которые получали лечение с 1985 по 2009 гг. в России (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клиника РМАПО — 1036 человек) и Нидерландах (Медицинский центр Лейденского университета, LUMC — 560 человек). Для сравнения изучены данные Канц-регистра Нидерландов (22 196 больных, включенных в Национальный архив с 1989 по 2009 гг.).

Результаты. Возраст при раннем раке молочной железы является важным прогностическим фактором: доля рецидивов болезни статистически значимо выше среди пациенток моложе 40 лет, а показатели безрецидивной выживаемости достоверно лучше у женщин старше 50 лет. В Нидерландах по сравнению с данными российских клиник преобладают пациентки старше 50 лет. «Прирост» возраста пациенток с ранним раком молочной железы в течение 20 лет произошел в обеих странах.

Ключевые слова: рак молочной железы T₁N₀M₀-стадии, прогностическое значение возраста больных.

English

Prognostic value of age for patients with early breast cancer

I.V. Kolyadina, PhD, Tutor, the Oncology Department¹; Oncologist, Surgeon²;

I.V. Poddubnaya, D.Med.Sc., Professor, Corresponding Member of RAMS, Head of Oncology Department^{1,2};

Для контактов: Колядина Ирина Владимировна, тел. моб. +7 906-792-66-94; e-mail: irinakolyadina@yandex.com

C.J.H. van de Velde, Dr., PhD, Professor, Head of the Department of Surgery³;
P.J.K. Kuppen, Dr., PhD, Head of Research Laboratory³;
N.G. Dekker-Ensink, Drs., PhD, Research Laboratory Worker³;
E. de Kruijf, Drs., Research Laboratory Worker³;
A. Sajet, BAS, Research Laboratory Worker³;
G.J. Liefers, Dr., PhD, Oncologist, the Department of Surgery³;
E. Bastiaannet, PhD, Statistics Worker, the Department of Surgery and the Department of Gerontology & Geriatrics³;
G.A. Frank, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumour Pathological Anatomy⁴;
D.V. Komov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Surgical Department of Tumour Diagnostics²;
A.S. Ozhereliev, D.Med.Sc., Professor, Leading Research Worker, the Surgical Department of Tumour Diagnostics²;
A.I. Karseladze, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Tumour Pathological Anatomy²;
V.D. Ermilova, D.Med.Sc., Leading Research Worker, the Department of Tumour Pathological Anatomy²;
Y.V. Vishnevskaya, PhD, Research Worker, the Department of Tumour Pathological Anatomy²;
N.P. Makarenko, PhD, Associate Professor, the Oncology Department^{1, 2};
K.A. Teterin, Head of Radiology Department of the Clinic¹;
S.M. Banov, PhD, Oncologist¹

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Barikadnaya St., 2/1, Moscow, Russian Federation, 123995;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Science, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478;

³Leiden University Medical Center, P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands, 2300;

⁴Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen, 2nd Botkinsky pereulok, 3, Moscow, Russian Federation, 125284

The aim of the investigation is the study of prognostic significance of age in early breast cancer (T₁N₀M₀-stage) on the basis of large clinical data.

Materials and methods. In multi-centre study included archival data of patients with early breast cancer (T₁N₀M₀-stage) who had been treated from 1985 to 2009 in Russia (N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS and Clinic of Russian Medical Academy for Postgraduate Education — 1036 female) and in the Netherlands (Leiden University Medical Center, LUMC — 560 patients). For comparison there were studied the data of Dutch Cancer Database (22 196 patients included into National Archive from 1989 to 2009).

Results. Age of patients is an important prognostic factor for early breast cancer: the rate of recurrences is higher in patients <40 years and free-relapse survival is better for patients >50 years. In analyses was found predominance of patients >50 years in the Netherlands for comparing with Russia and also was shown the growth of age of patients with early breast cancer during the twenty years in both countries.

Key words: early breast cancer T₁N₀M₀-stage, prognostic significance of patients age.

Возраст больных играет важную роль как для риска возникновения рака молочной железы, так и для течения и прогноза заболевания [1]. Во многих исследованиях показано, что возникновение рака у молодых женщин ассоциируется с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками (крупными размерами опухолей, поражением регионарных лимфатических узлов, высокой степенью злокачественности опухоли, негативным статусом стероидных рецепторов, наличием гиперэкспрессии HER2 и т.д.), а также худшим течением болезни (высокой частотой рецидивов и низкими показателями выживаемости) [2, 3]. Все это обуславливает выбор различных лечебных алгоритмов, учитывающих возраст больных [4, 5].

Цель исследования — изучить прогностическое значение возраста при раннем раке молочной железы (T₁N₀M₀-стадии) на большом клиническом материале. Задачами исследования являлись сравнение возрастных характеристик пациенток с ранним раком молочной железы в российских и голландских клиниках, а также изучение динамики возрастных характеристик больных с течением времени в разных странах.

Материалы и методы. В мультицентровое исследование включены архивные данные о пациентках с ранним раком молочной железы (T₁N₀M₀-стадии), которые

получали лечение с 1985 по 2009 гг. в России (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клиника РМАПО — 1036 человек) и Нидерландах (Медицинский центр Лейденского университета, LUMC — 560 человек). Для сравнения изучены данные Канцрегистра Нидерландов (22 196 больных, включенных в Национальный архив с 1989 по 2009 гг.). Все женщины перенесли радикальное хирургическое лечение (радикальную мастэктомию или органосохраняющие операции с аксиллярной лимфодиссекцией или биопсией сторожевого лимфатического узла), часть пациенток получили адьювантное лекарственное и/или лучевое лечение. Проанализированы возрастные характеристики российских и голландских пациенток, динамика изменения возраста при раннем раке молочной железы в течение 20 лет, оценено прогностическое значение возраста по данным исследования российских больных. Статистический анализ результатов выполнен с использованием международной статистической программы SPSS 16.0, различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Возраст российских пациенток, включенных в исследование, составил 21–88 лет (средний возраст — 52 года, медиана — 51 год), преобладали больные возрастной группы 40–50 лет (36,2%), число пациенток в возрасте до 50 и старше

50 лет идентично (49,7 и 50,3%) (рис. 1). При анализе архивных данных LUMC выявлено, что средний возраст пациенток был больше — 57 лет, преобладали больные старше 60 лет (39,9%), а доля пациенток в возрасте старше 50 лет в 2 раза больше доли пациенток моложе 50 лет (69,9 и 30,1%, $p < 0,05$). Еще более значительные различия получены при анализе данных Канцрегистра Нидерландов: средний возраст пациенток с $T_1N_0M_0$ -стадией, получивших лечение в Нидерландах, составил 63 года (+11 лет по сравнению с российскими больными, $p < 0,05$), более половины пациенток (55,6%) было старше 60 лет, а доля пациенток до 40 лет в 3 раза меньше, чем в России (5,1% и 13,5%, $p < 0,05$) (см. рис. 1).

При изучении динамики изменения возраста пациенток с ранним раком молочной железы в течение 20 лет отмечен явный «прирост» возраста больных как в российских, так и в голландских клиниках: доля российских пациенток старше 60 лет увеличилась с 19,2 (до 1995 г.) до 29,8% (позже 2005 г.), прирост составил +10%, $p < 0,05$; в Нидерландах — с 53,1 до 63,8%, $p < 0,05$. Причем по данным LUMC доля пациенток старше 60 лет практически не изменилась (рис. 2).

Такая значительная возрастная разница между российскими и голландскими пациентками может быть объяснена демографическими и диагностическими различиями этих стран. Анализ демографических показателей (данные Росстата, www.gks.ru) показал, что средняя продолжительность жизни женщин в России в течение последних 20 лет незначительно увеличилась — с 74,6 (1985 г.) до 76,1 года (2011 г.), причем с 1988 по 1994 г. отмечено снижение средней продолжительности жизни женщины в России до 71,2 года. В противоположность этому средняя продолжительность жизни женщин в Нидерландах в течение последних 20 лет находится на стабильно высоком уровне (80,4 года — в 1996 г., 82 года — в 2011 г.). Диагностика раннего рака молочной железы основывается на скрининговой маммографии, которая в России проводится женщинам в возрасте 40–60 лет. В противоположность этому в соответствии с национальной программой в Нидерландах скрининговая маммография проводится всем женщинам 1 раз в 2 года с 50 до 75 лет, что позволяет диагностировать рак молочной железы на ранних стадиях у женщин старше 60 лет.

Прогностическое значение возраста при раннем раке молочной железы для риска дальнейшего прогрессирования болезни оценивали на основе анализа российских данных (1036 пациенток). При медиане наблюдения 82 мес (7–312 мес) рецидивы болезни отмечены у 241 пациентки (23,3%), время до прогрес-

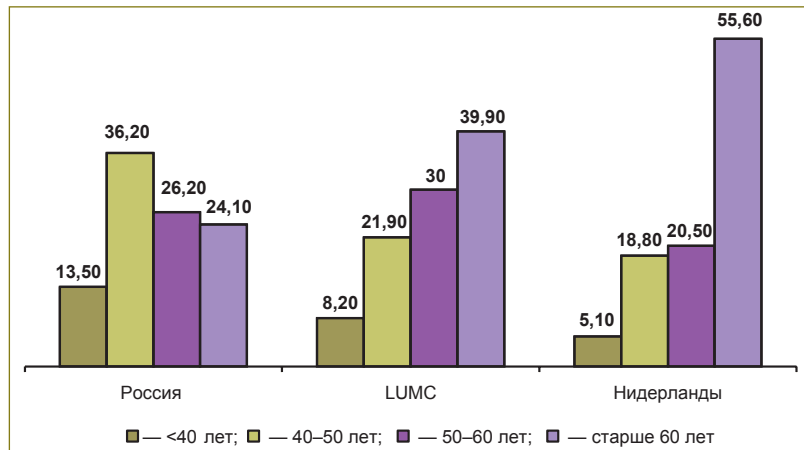


Рис. 1. Распределение больных раком молочной железы стадии $T_1N_0M_0$ (в %) в зависимости от возраста в России (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Клиника РМАПО) и Нидерландах (LUMC и все клиники) в 1985–2009 гг.

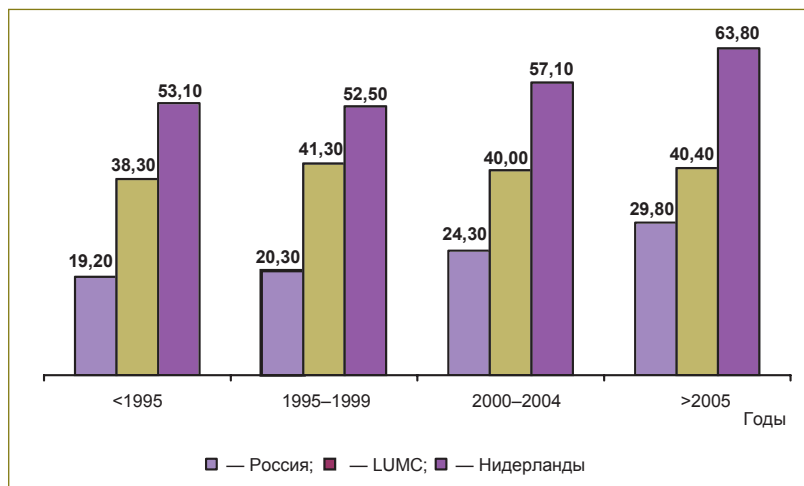


Рис. 2. Временная динамика числа пациенток >60 лет в России, LUMC и Нидерландах, в %

сирования составило от 6 до 228 мес (медиана — 36 мес).

При однофакторном анализе выявлено, что возраст пациенток является статистически значимым фактором, коррелирующим с дальнейшим прогрессированием болезни: доля пациенток с дальнейшим прогрессированием в возрасте до 40 лет значительно выше, чем пациенток с прогрессированием старше 50 лет — 30 против 19%, $p < 0,05$ (табл. 1).

При анализе выживаемости в этих возрастных группах установлено, что показатели общей 5-, 10- и 15-летней выживаемости идентичны во всех группах ($p = 0,09$), а безрецидивная выживаемость значительно выше ($p = 0,05$) у пациенток старше 50 лет (табл. 2).

Общая и безрецидивная выживаемость пациенток в возрастных группах наглядно показана на рис. 3.

Возраст 50 лет оказался «критическим» для разделения пациенток с раком молочной железы $T_1N_0M_0$ -стадии на прогностические группы: безрецидивная выживаемость статистически значимо выше у пациенток старше 50 лет по сравнению с пациентками моложе 50 лет ($p = 0,007$) (рис. 4). Причем при сравнении значений без-

Таблица 1

Доля рецидивов болезни в различных возрастных группах (по российским данным)

Возраст пациенток	Рецидивы болезни, абс. число/%		Всего больных
	нет	есть	
Возраст, годы	24–88	21–81	
средний	52,7	49,8	
медиа	51,0	48,0	
До 40 лет	98/70,0	42/30,0	140
40–50 лет	275/73,5	99/26,5	374
50–60 лет	220/80,9	52/19,1	272
Старше 60 лет	202/80,8	48/19,2	250
Всего	795/76,7	241/23,3	1036

Таблица 2

Показатели общей и безрецидивной выживаемости в возрастных группах, %

Выживаемость	Возрастные группы пациенток				p
	<40 лет	40–50 лет	50–60 лет	Старше 60 лет	
Общая:					
5-летняя	85,8	90,4	90,2	85,3	
10-летняя	77,3	77,8	80,6	77,6	
15-летняя	71,6	67,5	64,0	62,0	0,09
Безрецидивная:					
5-летняя	76,3	76,8	85,3	82,6	
10-летняя	66,4	69,4	77,7	73,3	
15-летняя	56,3	47,8	50,7	62,8	0,05

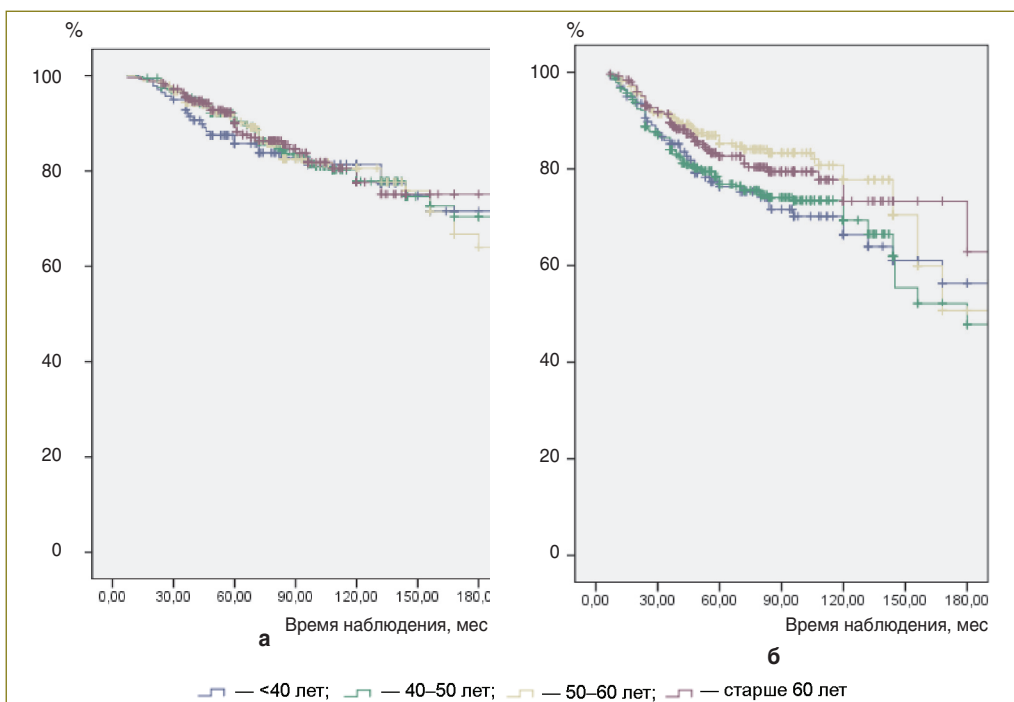


Рис. 3. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость в различных возрастных группах

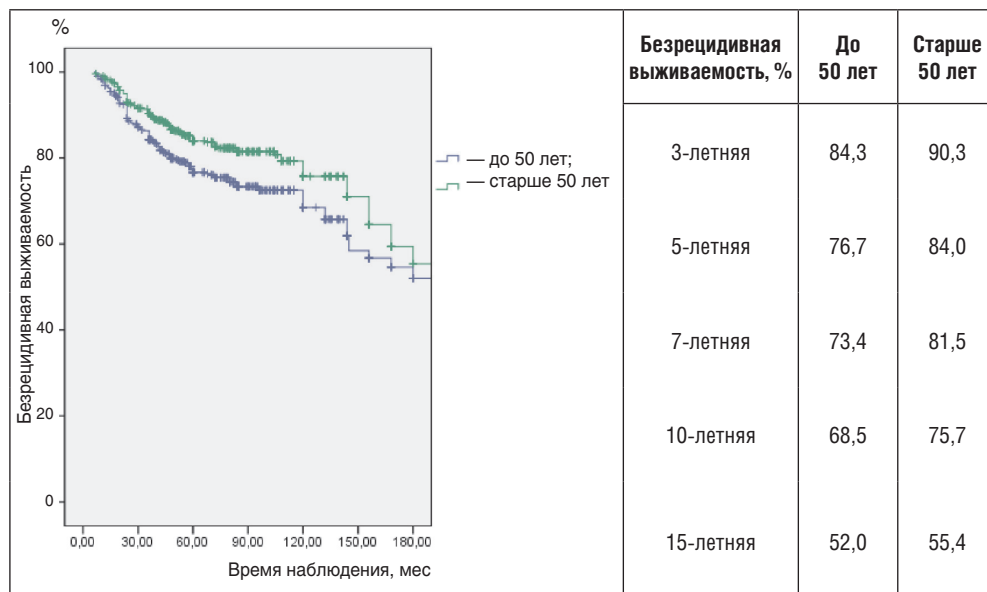


Рис. 4. Показатели безрецидивной выживаемости у пациенток до и после 50 лет (p=0,007)

рецидивной выживаемости статистически значимая разница отмечена в 3-, 5-, 7- и 10-летний периоды наблюдения и нивелируется к 15-летнему периоду (рис. 4).

Заключение. Возраст больных при раннем раке молочной железы является важным прогностическим фактором: доля рецидивов болезни статистически значимо выше среди пациенток моложе 40 лет, а показатели безрецидивной выживаемости достоверно лучше у женщин старше 50 лет. В Нидерландах по сравнению с данными российских клиник преобладают пациентки старше 50 лет. «Прирост» возраста пациенток с ранним раком молочной железы в течение 20 лет произошел в обеих странах.

Литература/References

1. Theriault R.L., Litton J.K., Mittendorf E.A., Chen H., Meric-Bernstam F., Chavez-Macgregor M., Morrow P.K., Woodward W.A.,

Sahin A., Hortobagyi G.N., Gonzalez-Angulo A.M. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011 Oct; 11(5): 325–231.

2. Colzani E., Liljegren A., Johansson A.L., Adolfsson J., Hellborg H., Hall P.F., Czene K. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011 Oct 20; 29(30): 4014–4021.

3. Kim I.K., Park S., Hwang H., Lee J.S., Ko S.M., Kim S.I., Park B.W. Clinical significance of age at the time of diagnosis among young breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2011 Dec; 14(4): 314–321.

4. Van de Water W., Bastiaannet E., Hille E.T., Meershoek-Klein K.E.M., Putter H., Seynaeve C.M., Paridaens R., de Craen A.J., Westendorp R.G., Liefers G.J., van de Velde C.J. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *Oncologist* 2012; 17(1): 55–63.

5. Gazet J.C., Sutcliffe R. A randomised trial comparing tamoxifen vs surgery in patients over the age of 70 with operable breast cancer — final results after 28 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2011 Sep; 37(9): 754–757.