

На правах рукописи

Мидленко Анна Александровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАННИМ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (T1-2N0M0) ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2012

Работа выполнена на кафедре онкологии и лучевой диагностики в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Родионов Валерий Витальевич

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Летягин Виктор Павлович,

доктор медицинских наук, профессор

Ханов Айрат Мидхатович

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» марта 2012 г. в ___ часов, на заседании диссертационного совета Д208.006.04 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 103.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 103; с авторефератом – на сайте университета <http://www.bgmy.ru> и сайте Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

И.Р. Рахматуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В общей структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями в Российской Федерации (РФ) рак молочной железы (РМЖ) занимает 20,5%, при этом, заболеваемость в 2010 году составила 45,7 на 100 тысяч населения со среднегодовым темпом прироста 1,77%, а смертность – 16,9 (Чиссов В.И., Старинский В.В., 2012). Известно, что в 30% случаев РМЖ встречается у женщин в возрасте старше 70 лет, а в 50% – у женщин старше 65 лет (Wanebo H.J. et al., 1997). Средний возраст женщин с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в 2010 г. составил 60,8 лет (Чиссов В.И., Старинский В.В., 2012).

Во многих международных научных исследованиях возраст 60–70 лет часто является критерием исключения, ввиду наличия сопутствующих заболеваний у данной категории больных, ограничивающих комплексное лечение, а также, ввиду биологических особенностей опухоли (Давыдов М.И., Летагин Л.П., 2006; Earle C.C., Burstein H.J. et al., 2003; Martelli G., Miceli R. et al., 2008; Но А., Morro M., 2011).

Рак молочной железы не более 5см в наибольшем измерении и отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов (T1-2N0M0) классифицируют как ранний рак, который встречается более чем у 60% пациенток (Портной С.М., 2006; Роман Л.Д., 2003; Степанкова Л.И., 2003; Plataniotis G.A., 2005; Yazarbas U., 2011). Увеличение выявляемости ранних стадий РМЖ и уменьшение доли случаев с метастатическим поражением подмышечных лимфатических узлов укрепило мысль об ограничении объема оперативного вмешательства (Иванов В.М., 1993; Urban J.A., 1963; Tabar K. et al., 2003; Morrow M., 2005; Petit J.Y., 2005). Исследования Ogawa Y. (1999) и Martelli G. (2008) подтверждают отсутствие разницы в общей и безрецидивной выживаемости у пациенток с лимфодиссекцией и без неё в возрасте 60 лет и старше при раннем РМЖ.

Одни авторы придерживаются принципа выполнения обширных оперативных вмешательств (Kemeny M.M. et al., 2000; Audisio R.A. et al., 2004; Wildiers H., 2007; Chagpar A.B. et al., 2009). В то же самое время, другие авторы продолжают представлять доказательства, демонстрирующие улучшение качества жизни у пациенток после органосохранного лечения (Poulsen B., 1997; Van Dongen J.A., 2000; Pandey M. et al., 2006; Shoma A., 2009). Некоторые ретроспек-

тивные исследования девяностых годов прошлого века показали, что пожилые пациентки не всегда получают адекватное оперативное лечение (Repetto L. et al., 1997; Wanebo H.J. et al., 1997; Guadagnoli E. et al., 1998; Jubelirer S.J. et al., 1998).

Таким образом, вопрос подмышечной лимфодиссекции и выполнения органосохранных операций в пожилом и старческом возрасте остается спорным до настоящего времени. С учетом вышеизложенного, настоящее исследование направлено на определение роли органосохранных операций и оптимизации хирургического лечения больных ранним РМЖ пожилого и старческого возраста.

Цель исследования. Обосновать выбор объема хирургического вмешательства при раннем раке молочной железы (T1-2N0M0) у пациенток пожилого и старческого возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить возрастные особенности, а также пространственно-временные закономерности заболеваемости и смертности от рака молочной железы среди женского населения Ульяновской области.

2. Сравнить отдаленные результаты хирургического лечения пациенток пожилого и старческого возраста ранним раком молочной железы (T1-2N0M0) в зависимости от объема оперативного вмешательства.

3. Исследовать ближайшие и отдаленные результаты применения секторальной резекции у больных ранним раком молочной железы (T1-2N0M0) пожилого и старческого возраста.

4. Оценить экономическую эффективность хирургического лечения больных ранним раком молочной железы (T1-2N0M0) пожилого и старческого возраста при выполнении различного объема оперативного вмешательства.

Научная новизна. В работе впервые с применением современных аналитических методов выявлены территориальные и возрастные особенности распространения рака молочной железы в Ульяновской области. Изучены временные тренды заболеваемости и смертности при данной патологии. Обосновано использование органосохранной операции в объеме секторальной резекции при хирургическом лечении пациенток ранним раком молочной железы (T1-2N0M0) пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией. Доказано, что секторальная резекция при наименьшем числе послеоперационных осложнений обеспечивает высокий контроль за возникновением местных рецидивов. Установлено, что основной причиной смерти больных ранним раком молочной железы

(T1-2N0M0) пожилого и старческого возраста при выполнении секторальной резекции являются сопутствующие заболевания, в то время как, пациентки, прооперированные в объеме радикальной резекции и радикальной мастэктомии, в большинстве случаев умирают от прогрессирования основного заболевания.

Практическая значимость работы. Представленные в работе результаты клинико-эпидемиологического исследования используются для разработки программ по ранней диагностике, профилактике и лечению рака молочной железы на территории Ульяновской области, а также для более точного планирования потребности области в коечном фонде, специализированном материальном оснащении и квалифицированных кадрах.

Показана эффективность органосохранного хирургического вмешательства в объеме секторальной резекции у больных ранним раком молочной железы (T1-2N0M0) пожилого и старческого возраста. Предложен адекватный, с учетом наличия тяжелой сопутствующей патологии, вариант оперативного лечения у данной категории пациенток.

Установлено, что уменьшение объема оперативного вмешательства до секторальной резекции сокращает сроки пребывания пациентки в стационаре на 44,6%, уменьшает финансовые затраты на хирургическое лечение больных раком молочной железы на 44,5%.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике Государственного учреждения здравоохранения «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска (ГУЗ ОКОД), учебном процессе кафедры онкологии и лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования (ФГБОУ ВПО) «Ульяновский государственный университет».

Положения, выносимые на защиту:

1. Показатели заболеваемости и смертности от рака молочной железы у женского населения Ульяновской области имеют временную и территориальную обусловленность. В структуре заболеваемости преобладают пациентки старше 50 лет, причем средний возраст больных за последние годы увеличивается, что в свою очередь приводит к высокому риску смерти от конкурирующих заболеваний, превышающему риск смерти от рака молочной железы.

2. Секторальная резекция в плане комплексного и комбинированного лечения является методом выбора у пациенток пожилого и старческого возраста ранним раком молочной железы (T1-2N0M0) при наличии тяжелых конкурирующих заболеваний.

3. Секторальная резекция при раннем раке молочной железы (T1-2N0M0) у пациенток пожилого и старческого возраста позволяет значительно уменьшить длительность и стоимость стационарного лечения в сравнении с выполнением радикальной резекции и радикальной мастэктомии.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на 11-й Конференции по раку молочной железы Европейского института онкологии (Милан, Италия, 2009); 16-м Европейском мультидисциплинарном онкологическом конгрессе (Стокгольм, Швеция, 2011); 45-й Межрегиональной медицинской научно-практической конференции (Ульяновск, 2011); XV Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2011); расширенном заседании кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет (Ульяновск, 2011); расширенном заседании кафедры хирургии и онкологии с курсами ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» (Уфа, 2011).

Публикации. Основные теоретические и практические результаты диссертации опубликованы в 18 печатных работах, среди которых 3 публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК.

Личный вклад автора. Личное участие автора заключается в формулировании цели и задач исследования, разработке карты исследования больных, обработке результатов исследования, формулировании основных положений и выводов диссертации, а также подготовке публикаций по материалам работы.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12 – «Онкология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области данной специальности, конкретно пункту 4 паспорта научной специальности.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 202 наименований (78 отечественных и 123 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 25 таблицами и 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В работе анализируются результаты хирургического лечения 425 пациенток пожилого (60–74 лет) и старческого возраста (75 лет и более) ранним РМЖ (T1-2N0M0) в зависимости от объема оперативного вмешательства, а также возрастные особенности и пространственно-временные закономерности заболеваемости и смертности от рака молочной железы среди женского населения Ульяновской области (n=8142).

Критерии включения в эпидемиологическое исследование: 1) женский пол; 2) морфологически доказанный РМЖ. Критерии исключения: 1) мужской пол; 2) доброкачественная патология молочной железы.

Возраст пациенток варьировал от 17 до 95 лет. Средний возраст больных составил $56,0 \pm 0,1$ лет. Городское население было представлено 63,9% (n=5203) больных, сельское – 36,1% (n=2939). Рак молочной железы до 2 см (T1) выявлен у 17,4% пациенток (n=1416), от 2 до 5 см (T2) – 48,9% (n=3981), более 5 см (T3) – 12,6% (n=1025). У 20,7% (n=1685) пациенток опухоль выходила за пределы ткани молочной железы (T4), а у 0,4% (n=35) информация о стадии заболевания отсутствовала. Метастазы в регионарные лимфатические узлы не были диагностированы у 39,1% (n=1957) пациенток, регионарные лимфатические узлы были поражены у 53% (n=2652), у 7,9% (n=392) больных информация отсутствовала. Отдаленные метастазы отсутствовали в 89,5% случаев (n=7259), в то время как у 10,5% пациенток (n=848) были выявлены отдаленные метастазы.

Анализ результатов лечения пациенток ранним РМЖ в возрасте 60 лет и старше, подвергшихся оперативному лечению с 1988 по 2008 гг. представляет собой нерандомизированное ретроспективное исследование в параллельных группах со средним сроком наблюдения $54,4 \pm 2,1$ месяца.

По объему оперативного вмешательства было сформировано три группы исследования: 1) секторальная резекция молочной железы (СР) (n=84), 2) радикальная резекция молочной железы (РР) (n=93), 3) радикальная мастэктомия по Madden (РМЭ) (n=248). Критерии включения в исследование: 1) морфологически доказанный односторонний РМЖ; 2) возраст больных от 60 лет и более; 3) стадия заболевания – T1-2N0M0. Критерии исключения: 1) доброкачественные процессы в молочной железе; 2) возраст больных менее 60 лет; 3) размер первичного опухолевого очага более 5 см; 4) наличие метастатического пора-

жения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов; 5) билатеральный РМЖ; 6) наличие сопутствующей онкологической патологии.

Средний возраст пациенток в группе СР составил $72,3 \pm 7,1$ лет, в группе РР – $66,5 \pm 5,1$ лет, а в группе РМЭ – $67,8 \pm 5,5$ лет. Средний размер опухолевого очага в группе СР и РМЭ составил $2,3 \pm 0,8$ см, в группе РР – $1,9 \pm 0,8$ см. Сопутствующие соматические заболевания зарегистрированы у 95,2% (n=80) пациенток из группы СР, 73,1% (n=68) больных из группы РР и 80,2% (n=199) пациенток из группы РМЭ.

Материалом исследования послужила база данных канцер-регистра ГУЗ ОКОД г. Ульяновска, операционные журналы, истории болезни (форма 003/у) и амбулаторные карты пациенток (форма 025/у-04), наблюдавшихся и получавших оперативное лечение по поводу рака молочной железы (T1-2N0M0) (классификация Международного противоракового союза TNM 1986 года, пересмотр 2002 г.).

Лучевая терапия (ЛТ) использовалась у 164 (38,6%) пациенток в послеоперационном периоде методом традиционного фракционирования дозы (РОД – 2 Гр, СОД – 40–60 Гр). Гормонотерапия тамоксифеном использована у 52,4% (n=44) пациенток в группе СР, 43% (n=40) в группе РР и 43,5% (n=108) в группе РМЭ. Адювантная химиотерапия (ХТ) была проведена 3,6% (n=3) в группе СР, 5,4% (n=5) в группе РР, 13,3% (n=33) в группе РМЭ. В группах СР и РР химиотерапия была проведена по схеме CMF, в группе РМЭ 21 пациентке ХТ была проведена по схеме CMF и 12 пациенткам по схеме FAC. Распределение пациенток в зависимости от метода лечения представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных РМЖ в зависимости от объема проведенного лечения

Метод лечения	СР	РР	РМЭ
Оперативное лечение	19 (22,6%)	6 (6,4%)*	99 (39,9%)**
Операция + лучевая терапия	19 (22,6%)	42 (45,1%)*	11 (4,5%)**
Операция + лекарственная терапия	22 (26,3%)	7 (7,5%)*	108 (43,5%)**
Комплексное лечение	24 (28,5%)	38 (41,0%)	30 (12,1%)**
Всего ...	84 (100%)	93 (100%)	248 (100%)

* – СР/РР (p<0,05), ** – СР/РМЭ (p<0,05).

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст женщин, заболевших РМЖ на территории Ульяновской области за весь период исследования, составил $56,0 \pm 0,1$ лет, для районного населения – $56,3 \pm 0,2$ лет, для городского населения – $55,9 \pm 0,2$ лет ($p < 0,001$). Средний возраст больных РМЖ увеличился с $54,4 \pm 0,7$ лет в 1995 г. до $59,4 \pm 0,5$ лет в 2009 г. ($p < 0,001$), так как доля женщин, заболевших в возрасте 50 лет и старше увеличилась на 23,9% с 58,2 до 76,5%.

Среди сельского населения с большей частотой встречались пациентки с III и IV стадиями заболевания по сравнению с городскими жительницами – 26,9 и 11,7% против 23,4 и 9,8% соответственно.

Показатели заболеваемости РМЖ имели тенденцию к росту. Так, интенсивный показатель заболеваемости на 100 тысяч населения в 1998 году был равен 44,0, а в 2010 году – 74,2. С 1998 года заболеваемость выросла на 69% (средний прирост за год – 5,8%). Наиболее высокими темпами заболеваемость начала расти с 2003 года (средний прирост за год – 8,1%). В то же самое время, смертность от РМЖ имела тенденцию к стабилизации. Хотя, на 2010 год этот показатель достиг максимального значения, составив 31,9 случаев на 100 тыс. женского населения в год, прирост с 1998 года не такой значительный – 32% (средний прирост за год – 2,9%) (табл. 2).

Общая 3-х летняя выживаемость больных в возрасте до 60 лет составила $75,1 \pm 0,7\%$, по сравнению с пациентками пожилого и старческого возраста, у которых данный показатель был равен $60,4 \pm 1,0\%$ ($p = 0,002$). Аналогичные данные прослеживаются в отношении 5-ти и 10-ти летней выживаемости. Различия в показателях выживаемости связаны, прежде всего, с тем, что у пожилых пациенток продолжительность жизни ограничена их возрастом (рис. 1).

Как и предполагалось, выживаемость больных четко коррелировала с размерами первичного очага и напрямую зависела от стадии заболевания (рис. 2). Общая выживаемость пациенток РМЖ в г. Ульяновск была достоверно выше выживаемости сельского населения, составив $72,5 \pm 0,8\%$ против $64,9 \pm 0,9\%$ для 3-х летней и $61,8 \pm 0,9\%$ против $52,2 \pm 1,0\%$ для 5-ти летней выживаемости соответственно.

За период с 1947 по 2009 гг. в Ульяновской области умерло 3579 больных РМЖ, из них 1855 (52%) больных, которым диагноз был установлен в возрасте

менее 60 лет и 1724 (48%), которым диагноз РМЖ был установлен в возрасте 60 лет и старше. У пациенток пожилого и старческого возраста в 80,9% (n=1396) случаев смерть наступила от РМЖ, в то время как у более молодых пациенток – в 87,1% (n=1615). Смерть от иных причин отмечена у 19,1% (n=328) и 12,9% (n=240) пациенток соответственно. Средний возраст женщин, с диагнозом РМЖ, умерших в Ульяновской области за весь период исследования, составил $65,2 \pm 0,2$ года, причем средний возраст пациенток, умерших от РМЖ был равен $63,5 \pm 0,2$ года, а от иных причин – $74,5 \pm 0,5$ ($p=0,02$).

Таблица 2

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости и смертности от РМЖ женского населения Ульяновской области
(на 100 тыс. населения)

Год	Заболеваемость			Смертность		
	УО		РФ	УО		РФ
	СП	ИП	СП	СП	ИП	СП
1998	30,2	44,0	37,3	14,5	24,2	17,0
1999	35,7	52,2	38,3	18,3	29,1	17,1
2000	30,2	46,6	38,2	15,2	24,6	17,3
2001	32,1	47,8	38,5	15,7	27,3	17,1
2002	34,3	48,4	38,9	17,7	28,8	17,2
2003	33,4	47,3	38,8	16,8	24,5	17,5
2004	36,2	57,0	40,8	17,3	31,6	17,6
2005	39,4	62,7	40,9	15,7	29,6	17,2
2006	34,4	56,0	45,9	16,0	26,5	16,9
2007	38,1	63,6	42,7	16,9	30,7	17,2
2008	41,4	70,2	42,8	15,8	31,5	17,0
2009	45,8	72,0	43,8	16,1	31,5	17,2
2010	41,8	74,2	45,7	15,1	31,9	16,9
Темп прироста с 1998 по 2010 г., %	38,4	69	22,5	4,1	32	-1,2

Анализ результатов лечения пациенток пожилого и старческого возраста ранним РМЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства показал, что выживаемость без прогрессирования заболевания была незначительно выше в группе СР по сравнению с группами РР и группой РМЭ (рис. 3).

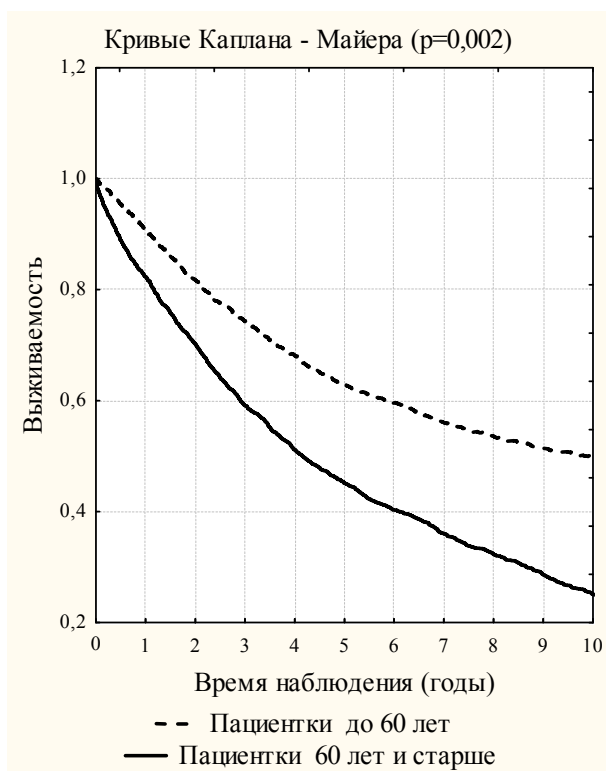


Рис. 1. Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от возраста

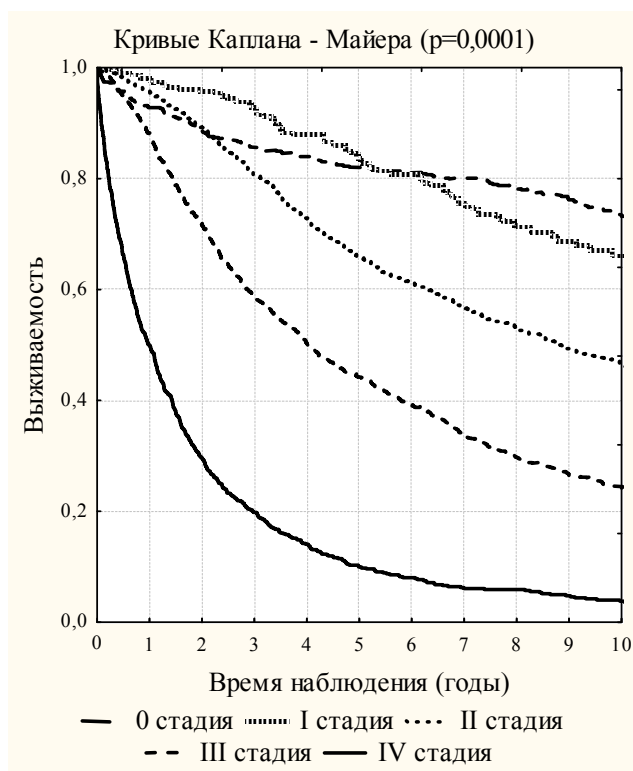


Рис. 2. Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от стадии заболевания

Как видно из рисунка 3, 3-х летняя выживаемость без прогрессирования в группе СР составила $92,4 \pm 3,4\%$ против $92,1 \pm 2,1\%$ в группе РМЭ и $84,9 \pm 4,0\%$ в группе РР. Данная тенденция прослеживается и при анализе 5-ти летней выживаемости. В группе СР этот показатель составил $85,9 \pm 5,1\%$, против $77,8 \pm 4,3\%$ в группе РР и $77,6 \pm 5,0\%$ в группе РМЭ ($p=0,04$).

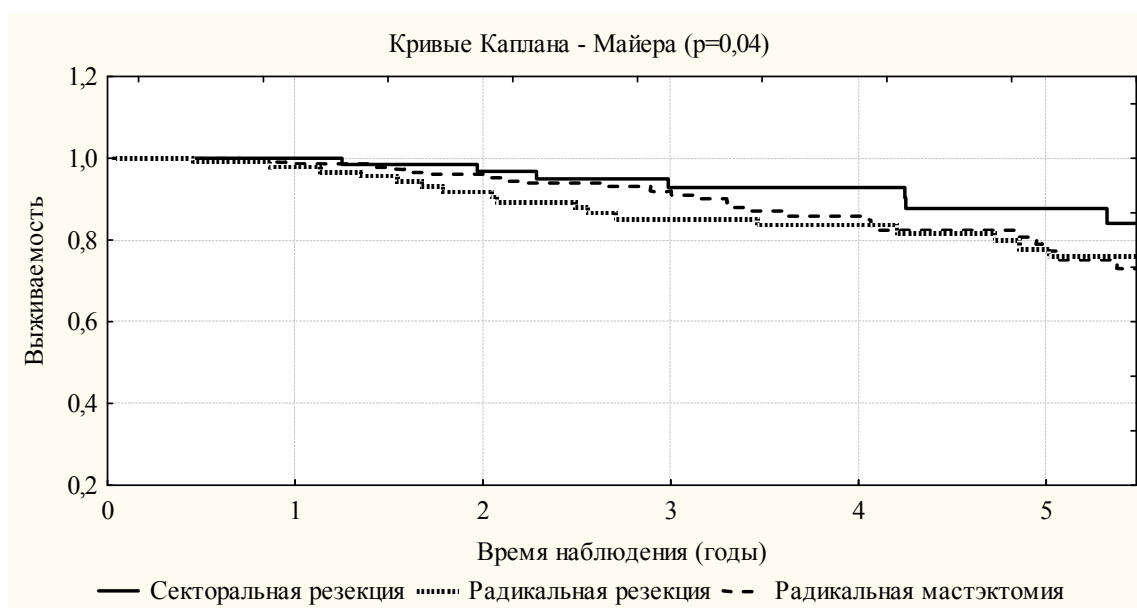


Рис. 3. Выживаемость больных РМЖ без прогрессирования в зависимости от объема оперативного вмешательства

Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от объема проводимого лечения также различались. В группе СР лучшие показатели выживаемости были представлены в группе оперативного лечения и ЛТ, составив $89,8 \pm 7,9\%$ – 3-х летняя выживаемость и $76,8 \pm 11,9\%$ – 5-ти летняя выживаемость. Незначительно отличались показатели выживаемости в группе комплексного лечения – $89,1 \pm 7,7\%$ и $80,7 \pm 10,4\%$ (табл. 3).

Таблица 3

Выживаемость больных РМЖ без прогрессирования
в зависимости от метода лечения

Выживаемость, %	СР	РР	РМЭ	р
	Комплексное лечение			0,1
3-х летняя	$89,1 \pm 7,4$	$85,5 \pm 7,3$	$98,1 \pm 3,7$	
5-ти летняя	$80,7 \pm 10,4$	$79,3 \pm 9,0$	$90,1 \pm 6,7$	
	Оперативное лечение + лучевая терапия			0,05
3-х летняя	$89,8 \pm 7,9$	$87,3 \pm 5,3$	$73,6 \pm 16,2$	
5-ти летняя	$76,8 \pm 11,9$	$77,1 \pm 7,3$	$42,0 \pm 27,5$	
	Оперативное лечение + лекарственная терапия			0,003
3-х летняя	$84,1 \pm 8,4$	$50,0 \pm 18,8$	$92,8 \pm 3,1$	
5-ти летняя	$73,5 \pm 10,9$	$25,0 \pm 17,2$	$83,0 \pm 6,2$	
	Оперативное лечение			0,06
3-х летняя	$82,5 \pm 11,6$	$62,3 \pm 21,2$	$91,4 \pm 3,7$	
5-ти летняя	$65,6 \pm 17,8$	$43,3 \pm 21,6$	$74,3 \pm 6,6$	
р	0,005	0,03	0,01	

Наименьшие показатели выживаемости без прогрессирования были представлены в группах оперативного и лекарственного лечения и только оперативного лечения, составив $84,1 \pm 8,4\%$ и $82,5 \pm 11,6\%$ для 3-х летней выживаемости, $73,5 \pm 10,9\%$ и $65,6 \pm 17,8\%$ для пятилетней выживаемости ($p=0,005$).

Исходя из поставленных задач исследования, нами была проанализирована структура местных рецидивов и отдаленных метастазов во всех группах сравнения в зависимости от объема проведенного лечения. В целом, наиболее благоприятной в плане отдаленного прогноза оказалась группа СР, в которой у 9,5% ($n=8$) пациенток наступило прогрессирование заболевания, из них только отда-

ленные метастазы зарегистрированы у 3,6% (n=3), причем у одной пациентки имелось 3 очага метастазирования, у другой пациентки – 2 очага.

В группе РМЭ прогрессирование заболевания было отмечено у 11,3% (n=28) пациенток, у 8,9% (n=22) – только отдаленные метастазы, причем из них 19 (7,6%) пациенток имели один очаг метастазирования, 6 (2,4%) пациенток – 2 очага. Наиболее неблагоприятной в плане отдаленного прогноза оказалась группа РР, в которой у 25,8% (n=24) пациенток было зафиксировано прогрессирование заболевания, только отдаленные метастазы встречались у 11,8% (n=11) больных, причем у 3 (3,2%) пациенток из них было диагностировано сочетание двух очагов метастазирования, у одной пациентки 3 очага метастазирования. Структура регионарных рецидивов представлена в таблице 4.

Таблица 4

Структура регионарных рецидивов у пациенток РМЖ
в зависимости от объема оперативного лечения

Локализация	СР	РР	РМЭ
Молочная железа	1 (1,2%)	11 (11,8%)*	6 (2,4%)
Подмышечные лимфатические узлы	4 (4,8%)	2 (2,2%)	0**

* – СР/РР (p<0,05); ** – СР/РМЭ (p<0,05).

После диагностики рецидива заболевания было продолжено лечение у 20 больных. В группе СР одной пациентке с локализацией рецидива в области подмышечных лимфатических узлов была выполнена РМЭ с последующим курсом ЛТ. Остальные больные от продолжения лечения отказались. В группе РМЭ трем пациенткам было произведено иссечение образования с последующим курсом ЛТ и три пациентки получили ПХТ с антрациклинами (CAF, FAC).

В группе РР семи пациенткам с рецидивом в области молочной железы была выполнена ампутация железы, которая в трех случаях сопровождалась курсом послеоперационной ЛТ и ПХТ. Четырем пациенткам с рецидивом в области молочной железы было произведено иссечение рецидива, также как и пациенткам с рецидивом в области подмышечных лимфатических узлов.

Проведенный нами анализ показал, что в группе РМЭ рецидив в области послеоперационного рубца в одном случае был зафиксирован у пациентки, получившей комплексное лечение, у 3 пациенток, получивших комбинированное

лечение (оперативное + лекарственное [n=2], оперативное + лучевое [n=1]), и у 2 пациенток, которым было выполнено только оперативное лечение. Аналогичный анализ в группе СР показал, что местный рецидив в одном случае был зарегистрирован при проведении комплексного лечения, у одной пациентки, получившей только оперативное лечение и у 3 пациенток, получивших комбинированное лечение (оперативное + лекарственное [n=2], оперативное + лучевое [n=1]). Из группы РР регионарный рецидив был зафиксирован у 9 пациенток, получивших комбинированное лечение (оперативное и лучевое лечение [n=7] и оперативное и лекарственное [n=2]), у 2 пациенток, получивших только оперативное лечение и 2 пациенток, получивших комплексное лечение.

Анализ структуры отдаленного метастазирования показал, что во всех группах наблюдалось преимущественное метастатическое поражение костной ткани и легких (табл. 5). Среднее время до появления отдаленных метастазов в группе СР составило $35,6 \pm 7,5$ месяцев, в группе РР – $53,5 \pm 10,8$ месяцев, в группе РМЭ – $39,6 \pm 4,3$ месяцев.

Анализ общей выживаемости показал, что уровень трехлетней выживаемости был достоверно выше в группах РР и РМЭ, составив $89,4 \pm 3,4\%$ и $88,8 \pm 2,3\%$ соответственно.

Таблица 5

Структура отдаленного метастазирования у пациенток РМЖ
в зависимости от объема оперативного лечения

Локализация	СР	РР	РМЭ
Кости	2 (22,3%)	6 (31,6%)	9 (29,1%)
Легкие	4 (44,4%)	5 (26,3%)	12 (38,7%)
Печень	0	2 (10,5%)	3 (9,6%)
Мягкие ткани туловища	0	0	1 (3,2%)
Яичники	0	1 (5,3%)	0
Отдаленные лимфатические узлы	3 (33,3%)	3 (15,8%)	1 (3,2%)
Контрлатеральная молочная железа	0	2 (10,5%)	5 (16,2%)

В группе СР показатели общей трехлетней выживаемости были ниже и соответствовали $79,6 \pm 4,9\%$. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении пятилетней выживаемости. Этот показатель составил $79,1 \pm 4,7\%$ для

группы РР, $77,5 \pm 3,4\%$ для группы РМЭ и $59,8 \pm 6,3\%$ для группы СР ($p=0,002$) (рис. 4).

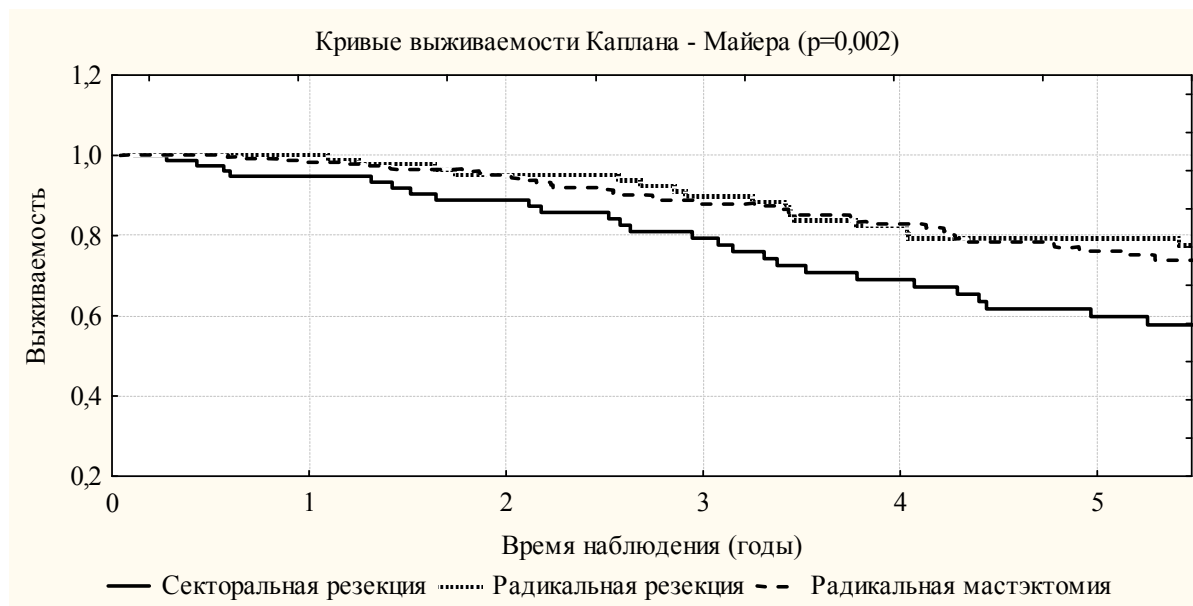


Рис. 4. Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от метода хирургического вмешательства

Анализируя показатели общей выживаемости в группе СР мы выяснили, что достоверно выше 3-х летняя и 5-ти летняя выживаемость оказались в группе пациенток, у которых оперативное лечение было дополнено лекарственной терапией. Причем эти показатели незначительно отличались от выживаемости в группе пациенток, где оперативное лечение сочеталось с ЛТ. Вместе с тем, минимальные показатели общей выживаемости были выявлены в группе пациенток, которым было выполнено только оперативное вмешательство (табл. 6).

Исходя из поставленных задач исследования, нами были проанализированы причины смерти в каждой из исследуемых групп. В группе СР средний период наблюдения составил $55,7 \pm 5,2$ месяцев, в группе РР – $66,9 \pm 4,6$ месяцев, в группе РМЭ – $49,3 \pm 2,5$ месяца ($p=0,06$). На момент анализа результатов лечения в группе СР было зарегистрировано 42 летальных исхода, что составило 50% от общего числа больных, в группе РР и РМЭ данные показатели были меньше и составили 27 (29%) и 64 (25,8%) соответственно.

Преобладающей причиной смерти из числа сопутствующей патологии во всех группах исследования являлась патология сердечнососудистой системы. Так, в группе СР на момент анализа было зарегистрировано 26 случаев смертельного исхода от сопутствующей патологии, причем среди причин смерти

числились хроническая сердечнососудистая недостаточность (ХССН) – 17 (65,4%) пациенток, системный атеросклероз (СА) – 3 (11,5%), острая сердечнососудистая недостаточность (ОССН) – 4 (15,4%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 2 (7,7%) пациенток. В группах РР и РМЭ реже встречались случаи смерти от ХССН, составив 40 и 15% соответственно, в это же время преобладающими являлись случаи смерти от ОССН и ОНМК.

Таблица 6

Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от метода лечения

Выживаемость, %	СР	РР	РМЭ	p
Комплексное лечение				0,0001
3-х летняя	84,7±9,8	90,8±5,0	94,2±4,5	
5-ти летняя	76,5±11,8	76,9±8,0	84,5±8,7	
Оперативное лечение + лучевая терапия				0,217
3-х летняя	86,4±8,9	88,1±5,2	75,6±13,4	
5-ти летняя	57,6±13,2	78,9±6,9	54,4±21,3	
Оперативное лечение + лекарственная терапия				0,0002
3-х летняя	90,1±6,7	72,3±16,6	85,1±4,0	
5-ти летняя	80,6±9,4	49,6±19,2	75,8±5,7	
Оперативное лечение				0,0009
3-х летняя	51,8±13,3	65,4±19,7	90,1±3,4	
5-ти летняя	30,8±13,1	50,1±20,1	73,4±5,3	
p	0,019	0,640	0,321	

Обращает на себя внимание тот факт, что причины смерти от основного и от сопутствующих заболеваний в группе СР были обратно пропорциональны таковым в группах РР и РМЭ (рис. 5). Вероятно, это связано с тем, что в группе СР средний возраст пациенток был выше в сравнении с двумя другими группами, тем самым, пациентки имели больше сопутствующих заболеваний и большую вероятность умереть не от РМЖ, а от иной патологии.

Выполнение органосохраняющих операций при ранних формах РМЖ также существенным образом снижает частоту хирургических осложнений и кардинально определяет сроки ранней реабилитации больных. Подтверждение данному факту представлено и в нашей работе – у пациенток с СР молоч-

ной железы был отмечен наименьший показатель ранних и поздних послеоперационных осложнений, в сравнении с пациентками из группы РР и РМЭ. Показатель послеоперационного койко-дня также был минимальным в группе пациенток с СР, в то время как в группах РР и РМЭ эти показатели были выше.

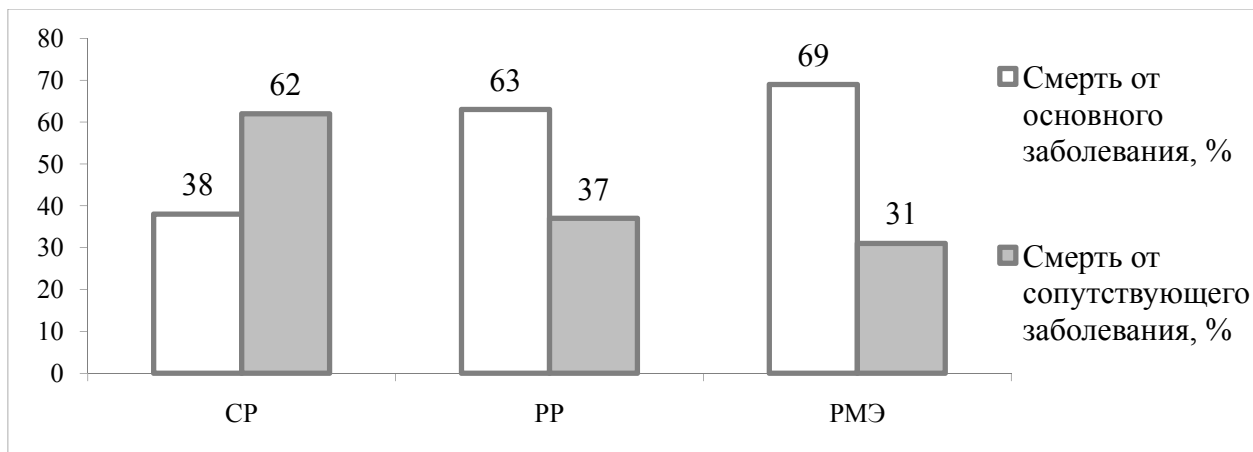


Рис. 5. Распределение больных РМЖ в зависимости от причин смерти

Анализ результатов лечения пациенток пожилого и старческого возраста ранним РМЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства показал, что максимальное количество послеоперационных осложнений было зарегистрировано у пациенток в группе РМЭ, которые встречались у трети больных – 36,3% (n=78) (p=0,0001). Послеоперационные осложнения в группах РР и СР регистрировались реже – 27 (29,0%) и 6 (7,1%) пациенток соответственно (p=0,0004). К числу наиболее частых ранних послеоперационных осложнений в группах РМЭ и РР относились длительная лимфорея и формирование лимфокисты подмышечной области – 64 (25,8%) и 17 (18,3%) соответственно. В группе СР данное осложнение зарегистрировано не было. С меньшей частотой встречались инфицирование послеоперационной раны, диастаз краев раны, формирование свища в области послеоперационного рубца, некроз кожных лоскутов. Поздние послеоперационные осложнения наиболее часто регистрировались в группе РМЭ: у 5 пациенток – лимфостаз верхней конечности и, как следствие, у 4 пациенток – рецидивирующее рожистое воспаление верхней конечности. В группе РР формирование лимфостаза было зарегистрировано у одной пациентки, а в группе СР подобное осложнение не встречалось.

Средний показатель послеоперационного койко-дня был наименьшим в группе СР – $13,3 \pm 0,7$ дней и, практически не различался в группах РР и РМЭ,

составив при этом $21,8 \pm 0,8$ и $24,0 \pm 0,5$ ($p=0,001$) дней соответственно. Мы оценили экономическую эффективность лечения в зависимости от объема оперативного вмешательства. Стоимость госпитализации рассчитывали согласно тарифам 1 койко-дня для 2 хирургического отделения ГУЗ ОКОД г. Ульяновска, утвержденным территориальной программой обязательного медицинского страхования на 2010 год. Средняя стоимость госпитализаций в группе СР была меньше по сравнению с группами РР и РМЭ, составив $17200 \pm 921,7$ руб., $28755 \pm 1017,1$ руб. и $30998,76 \pm 604,1$ руб. соответственно ($p=0,001$).

Таким образом, выполнение секторальной резекции при раннем раке молочной железы (Т1-2N0M0) у пациенток пожилого и старческого возраста позволяет уменьшить длительность и сократить стоимость стационарного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения Ульяновской области. Показатель заболеваемости составил 67,3 (2006–2010 гг.). На территории области отмечается рост заболеваемости раком молочной железы ежегодно на 5,8% при относительной стабилизации уровня смертности: ежегодный прирост – 2,9%. В структуре заболеваемости раком молочной железы преобладают пациентки старше 50 лет (65,2%), средний возраст больных увеличился с $54,4 \pm 0,7$ лет в 1995 г. до $59,4 \pm 0,5$ лет в 2008 г. ($p<0,001$), доля женщин заболевших в возрасте 50 лет и старше увеличилась на 24%.

2. Уровень безрецидивной выживаемости у больных в группе секторальной резекции был выше по сравнению с группами радикальной резекции и радикальной мастэктомии, пятилетняя выживаемость составила $85,9 \pm 5,1\%$, против $77,6 \pm 5,0\%$ и $77,8 \pm 4,3\%$ соответственно ($p=0,04$). В группе секторальной резекции выявляется минимальное количество ранних и поздних послеоперационных осложнений по сравнению с группами радикальной резекции и радикальной мастэктомии – 7,1% против 29,0% и 36,3% ($p<0,05$).

3. Общая пятилетняя выживаемость в группе секторальной резекции составляет $59,8 \pm 6,3\%$, в группах радикальной резекции и радикальной мастэктомии – $79,1 \pm 4,7\%$ и $77,5 \pm 3,4\%$ соответственно ($p<0,05$). Смертность от сопутствующих заболеваний составила 62%, 37%, и 31% соответственно ($p<0,05$).

4. Выполнение секторальной резекции при раннем раке молочной железы (T1-2N0M0) у пациенток пожилого и старческого возраста позволяет уменьшить длительность стационарного лечения на 39% по сравнению с выполнением радикальной резекции и на 44,6% по сравнению с выполнением радикальной мастэктомии, сократить стоимость стационарного лечения на 40 и 45% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании проведенного клинико-эпидемиологического исследования и выявленного высокого уровня запущенности рака молочной железы среди сельских жительниц Ульяновской области, рекомендовано создание областной многоцелевой программы по профилактике, раннему выявлению и лечению рака молочной железы с укомплектованием всех территориальных поликлиник цифровыми маммографами и введением в штат женских консультаций врача-специалиста по выявлению заболеваний молочных желез.

2. Пациенткам 70 лет и старше при раке молочной железы с размерами опухоли не более 2,5 см в диаметре, отсутствием клинических и инструментальных данных за метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и наличием тяжелой сопутствующей патологии показано выполнение органосохранного хирургического вмешательства в объеме секторальной резекции молочной железы в плане комплексного и комбинированного лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мидленко А.А. Возрастные особенности рака молочной железы в Ульяновской области / А.А. Мидленко // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 1. – С. 44–46.

2. Мидленко А.А. Клинико-эпидемиологические аспекты рака молочной железы в Ульяновской области / А.А. Мидленко, В.В. Родионов, А.В. Суетин // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 1. – С. 62–64.

3. Мидленко А.А. Место органосохранных операций в лечении раннего рака молочной железы у пациенток пожилого и старческого возраста / В.В. Родионов, А.А. Мидленко, А.В. Суетин [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 4. – С. 8–12.

4. Возрастные особенности рака молочной железы в Ульяновской области / В.В. Родионов, **А.А. Мидленко**, В.В. Музяков [и др.] // Онкология сегодня: пациент, государство, медицинское сообщество. Материалы VII Российской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодежи. – Ульяновск, 2011. – С. 259–261.

5. Выживаемость больных раком молочной железы в Ульяновской области. Достигнут ли прогресс за последние 12 лет? / А.В. Суетин, В.В. Родионов, **А.А. Мидленко** [и др.] // Материалы 45 межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения». – Ульяновск, 2011. – С. 450–452.

6. К вопросу о подмышечной лимфодиссекции у больных раком молочной железы / В.В. Родионов, **А.А. Мидленко**, А.В. Суетин [и др.] // Практическая онкология. – Казань, 2009. – С. 57–59.

7. Место органосохранных операций при раннем раке молочной железы у пациентов пожилого и старческого возраста / В.В. Родионов, **А.А. Мидленко**, В.В. Музяков [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – № 1(5). – С. 75–77.

8. Место секторальной резекции в лечении раннего рака молочной железы / В.В. Родионов, **А.А. Мидленко**, А.В. Суетин [и др.] // Oncology – XXI century. Public health and education. Materials of IV (XIII) international scientific conference. – Ho Chi Min, 2009. – P. 219–221.

9. **Мидленко А.А.** Методы лечения рака молочной железы у пациенток пожилого и старческого возраста / А.А. Мидленко, В.В. Родионов, А.В. Суетин // Материалы 45 межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения». – Ульяновск, 2011. – С. 447–450.

10. **Мидленко А.А.** Оптимизация хирургического лечения больных раком молочной железы пожилого и старческого возраста / В.В. Родионов, **А.А. Мидленко** // Материалы 45 межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения». – Ульяновск, 2010. – С. 398–401.

11. Органосохранные операции в лечении раннего рака молочной железы/ В.В. Родионов, **А.А. Мидленко**, А.В. Суетин [и др.] // Материалы VI Российской научно-практической онкологической конференции «Модниковские чтения». – Ульяновск, 2009. – С. 73–76.
12. Распространенность рака молочной железы в Ульяновской области/ В.В. Родионов, **А.А. Мидленко**, В.В. Музяков [и др.] // Онкология сегодня: пациент, государство, медицинское сообщество. Материалы VII Российской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодежи. – Ульяновск, 2011. – С.257–259.
13. Результаты лечения больных раком молочной железы в Ульяновской области по данным канцер-регистра / В.В. Родионов, А.В. Суетин, **А.А. Мидленко** [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – № 1(5). – С. 77–78.
14. Эпидемиологические особенности рака молочной железы в Ульяновской области/ В.В. Родионов, **А.А. Мидленко**, В.В. Музяков [и др.] // Онкология сегодня: пациент, государство, медицинское сообщество. Материалы VII Российской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодежи. – Ульяновск, 2011. – С. 261–263.
15. Эпидемиологические показатели рака молочной железы в Ульяновской области / В.В. Родионов, С.В. Панченко, **А.А. Мидленко** [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – № 1(5). – С. 77–78.
16. **Midlenko A.** Segmental resection as a method of early breast cancer treatment / V. Rodionov, A. Midlenko, M. Rodionova // 11th Milan Breast Cancer Conference. Book of Abstracts. – 2009. – Milan, Italy. – P. 79–80.
17. **Midlenko A.** Segmental resection in the early breast cancer treatment/ V. Rodionov, A. Midlenko, M. Rodionova // European journal of cancer. – 2011. – Vol. 47. – S. 1. – A. 5133.
18. New approaches into early breast cancer surgery in older patients / V. Rodionov, **A. Midlenko**, V. Muzyakov [et al.] // European journal of cancer. – 2011. – Vol. 47. – S. 1. – A. 5135.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Гр – грей;
ГТ – гормонотерапия;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ИГХ – иммуногистохимический анализ;
ИП – интенсивный показатель;
ЛТ – лучевая терапия;
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
ОПН – острая почечная недостаточность;
ОССН – острая сердечнососудистая недостаточность;
ПХТ – полихимиотерапия;
РМЖ – рак молочной железы;
РМЭ – радикальная мастэктомия;
РОД – разовая очаговая доза;
РР – радикальная резекция;
РФ – Российская Федерация;
СА – системный атеросклероз;
СОД – суммарная очаговая доза;
СП – стандартизованный показатель;
СР – секторальная резекция;
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;
УО – Ульяновская область;
ХССН – хроническая сердечнососудистая недостаточность;
ХТ – химиотерапия;
СМФ – циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил;
FAC – 5-фторурацил + доксорубин + циклофосфан;

Мидленко Анна Александровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (T1-2N0M0) ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»

450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел.: (347) 250-81-20; тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 14.02.2012.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л.

Тираж 100. Заказ № 683.

