©Коллектив авторов, 2013
УДК 618.19-006.6-089.000.93

Вопросы онкологии, 2013. Том 59, №3

А.А.Божок[1], Э.Э.Топузов[2], В.Ф.Семиглазов[1], Н.А. Климов[2], М.Н. Касянова[2], А.А. Овсяников [2]

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1] ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
[2] Северо-западный Государственный Медицинский Университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

Не менее, чем у 10% больных раком молочной железы (РМЖ) выявляются отдаленные метастазы в момент постановки диагноза. Представлены результаты анализа отдаленных результатов лечения 191 больной. Установлено, что удаление первичной опухоли при впервые выявленном диссеминированном раке молочной железы (олигометастатическом) увеличивает среднюю продолжительность жизни с 26 мес до 38 мес (log-rank p<0,01). Трехлетняя общая выживаемость увеличивается с 49% до 71% (p=0,001), а пятилетняя — с 18% до 47% (p=0,001). 9% больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся мастэктомии, живы 10 лет и более. Относительный риск смерти при наличии отдаленных метастазов после удаления первичной опухоли уменьшается на 34%. По результатам многофакторного анализа наилучшие результаты после выполнения мастэктомии получены при локализации отдаленных метастазов в костях и мягких тканях, при высокой экспрессии рецепторов стероидных гормонов, отсутствии гиперэкспрессии HER2/neu, люминальном А типе опухоли, положительном ответе на системную предоперационную терапию и при условии достижения «чистых» краев резекции.

Ключевые слова: рак молочной железы, диссеминированный рак молочной железы хирургическое лечение рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ), по-прежнему, является одной из главных проблем клинической онкологии в связи с тем, что частота этого заболевания остается одной из самых высоких среди злокачественных опухолей у женщин по всему миру. В России рак молочной железы (РМЖ) занимает первое ранговое место в структуре заболеваемости у женщин и составляет 20,3% [3]. По данным В.М. Мерабишвили, в РФ в 2006 г. зарегистрировано 50 292 первичных больных РМЖ, при этом доля больных с IV стадией процесса составила 11,5%. В Санкт-Петербурге, по данным Городского ракового регистра, среди впервые выявленных случаев РМЖ доля III-IV стадии составляет примерно 35% [1]. Несколько десятилетий тому назад диагноз диссеминированного РМЖ был практически приговором, средняя продолжительность жизни не превышала 15 мес., более 3 лет удавалось прожить 15% больных, а более 5 лет — лишь 10% [1, 3, 18]. Однако достижения в лечении метастатического рака молочной железы позволили существенно повлиять на течение заболевания, продлить жизнь и улучшить качество жизни больных [2]. Теперь средняя продолжительность жизни составляет 51 мес., а 3- и 5-летняя общая выживаемость при некоторых формах (метастазирование в кости, мягкие ткани) достигает 61% и 40% соответственно. Говоря об относительно высоких показателях общей выживаемости, надо иметь в виду более совершенные (высокочувствительные) методы выявления (КТ, МРТ, сканирование) минимальных метастатических очагов, искусственно увеличивающие эти показатели [12, 21, 24]. Кроме того, следует помнить, что речь идет о больных с одиночным метастазом или несколькими метастазами РМЖ в пределах одного органа; доля таких больных равна примерно 5% среди всех случаев РМЖ [36]. К настоящему времени существует немало патофизиологических гипотез, объясняющих преимущество удаления первичной опухоли. Согласно основной из них, уменьшение общей биологической массы опухоли увеличивает чувствительность отдаленных метастазов к химиотерапии [5, 18, 27, 28, 31, 35]. Происходит это за счет удаления некротизированной опухолевой ткани и неваскуляризованных опухолевых очагов, которые, как правило, менее чувствительны к системной терапии [11, 16, 17, 25, 32]. Согласно еще одной гипотезе, удаление первичной опухоли способствует реактивации иммунной системы даже

при наличии отдаленных метастазов. При этом M.J.Campbel с соавт. указывают на взаимосвязь между числом микрометастазов и степенью иммуносупрессии [10]. E.A. Danna с соавт. [15,35] воссоздали модель первично-распространенного РМЖ (ПРРМЖ) (4T1) на инбредных мышах BALB/c. Оба их исследования привели к выводу о том, что уменьшение общей биологической массы опухоли увеличивает эффективность иммунотерапии и тем самым оправдывает хирургическое лечение при олигометастатическом РМЖ. Целесообразность удаления первичной опухоли поддерживает одна из недавних концепций развития онкологического заболевания, в которой E.A. Comen ставит под сомнение однонаправленность процесса, в ходе которого клетки, покидающие первичную опухоль (циркулирующие опухолевые клетки — ЦОК), дают начало регионарным и отдаленным метастазам [14]. Экспериментальным методом было доказано, что ЦОК могут возвращаться, чтобы колонизировать первичную опухоль в связи с тем, что там воссозданы более благоприятные условия и знакомое микроокружение, что приводит к стимулированию роста первичной опухоли [14].

Во многих работах доказывается целесообразность хирургического лечения определенной части больных метастатическим РМЖ. Свыше 25% больных после такой терапии живут 15 лет и более [28,35,38]. На сегодняшний день наиболее дискутабельным вопросом являются критерии отбора больных для подобного лечения и нет четкого представления, что играет детерминирующую роль: локализация метастазов, чувствительность к системному лечению, биологические характеристики опухоли или же комбинация этих факторов.

Материалы и методы

В исследовании использованы материалы клинических наблюдений 191 пациента с впервые выявленным распространенным раком молочной железы (ПРРМЖ), находившихся на обследовании и лечении в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова за период с 1990 по 2011 гг. Больные ретроспективно были разделены на 2 группы. В первую группу вошли больные ПРРМЖ, которым была выполнена операция по удалению первичной опухоли и проводилась системная противоопухолевая терапия. В группе сравнения больным проводилась только системная противоопухолевая терапия. По локализации метастазов, их количеству, биологическим характеристикам опухоли группы существенно не отличались (табл. 1). Для оценки величины ответа опухоли на лечение в работе использованы критерии эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST. Согласно этим критериям, под объективным лечебным эффектом подразумевается только полный и частичный регресс опухоли. Для микроскопической оценки степени и характера патоморфоза опухоли применялась классификация Miller-Payne. Началом исследования являлась дата гистологического или цитологического подтверждения диагноза, а моментом завершения исследования — дата последнего визита больной или смерть больной от РМЖ. Использована программа корреляционного однофакторного и многофакторного анализа. Выживаемость больных вычислялась по методу Каплан-Майера, оценивалась 1, 3, 5- и 10- летняя выживаемость. Для сравнения выживаемости использовался критерий log-rank. Использована модель пропорциональных рисков по Коксу для вычисления относительного риска летального исхода.

Таблица 1.

Параметры	Выполнена мастэктомия при наличии отдаленных метастазов (N=95)	Контрольная группа (адекватная противоопухолевая терапия без операции) (N=96)
Возраст		
< 50 лет	32	47
≥ Старше 50 лет	63	49
Локализация отдельных метастазов		
Мягкие ткани и отдаленные л/у	19	25
Кости	38	42
Печень	17	17
Легкие	18	12
Множественное поражение	4	
Рецепторный статус		
ER/PgR + положительные	52	50
ER/PgR- отрицательные	43	46
HER2/neu		
Гиперэспрессия (+++)	(из них 5 получали таргетную терапию) 72	26
Негативный		70
Таргетная терапия	5	6
Ответ на предоперационную системную терапию.		
Есть ответ	54	
Нет ответа	27	
Без лечения	14	

Результаты и обсуждение

В исследуемую группу (хирургическое лечение и системная терапия) вошло 95 больных, в контрольную группу (только системная противоопухолевая терапия) включено 96 больных. Изучена 1-,3-,5- и 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость. На рис. 1 графически представлены отдаленные результаты лечения обеих групп. Наибольшие потери, связанные с гибелью больных от прогрессирования заболевания, наблюдались в течение первых трех лет наблюдения. При этом в группе, где была выполнена мастэктомия, 3-летний период пережили 71% больных, в группе контроля лишь 47%, 5-летняя выживаемость составила соответственно 49% и 18% ($p<0,001$). 10-летняя общая выживаемость в первой группе составила 9%, в контрольной группе все больные умерли от прогрессирования основного заболевания.

Медиана выживаемости в первой группе составила 38 мес, в контрольной — 26 мес ($p<0,001$). Прогрессирование через 3 года в первой группе возникало у 59%, в контрольной

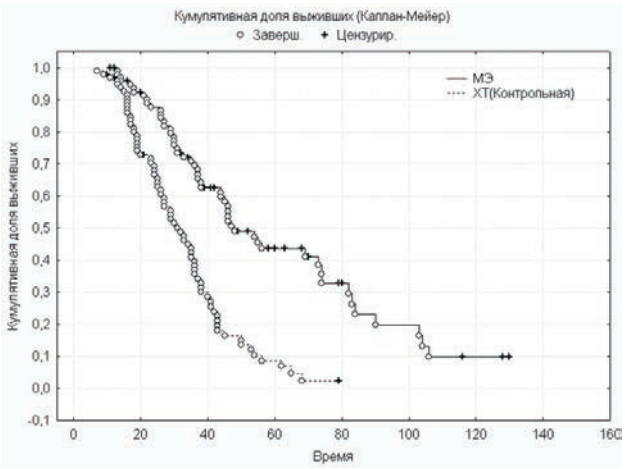

Рис. 1. Общая выживаемость больных ПРРМЖ в исследуемой и контрольной группе.
Различия между группами статистически значимы **p < 0,001**

группе у 95% (p<0,01). Через 5 лет прогрессирование наблюдалось в исследуемой группе у 71% больных, в контрольной группе — у 100% больных. Среднее время до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составило 18 мес, в контрольной 12 мес (p<0,05). В исследуемой группе зарегистрировано снижение относительного риска смерти на 34%.

Проведен анализ влияния ряда признаков, а также их сочетаний на эффективность удаления первичной опухоли при ПРРМЖ. По данным однофакторного анализа, наиболее значимыми признаками оказались: локализация отдаленных метастазов, их количество, ответ на системную противоопухолевую терапию, биологические характеристики опухоли — экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu, молекулярный тип опухоли, «чистота» краев резекции.

Наиболее эффективным удаление первичной опухоли оказалось при локализации отдаленных метастазов в кости и мягкие ткани. При метастазах в кости 1, 3 и 5- летняя выживаемость в группе больных, подвергшихся мастэктомии (n=38), составила соответственно 100%, 76%, 69% при медиане выживаемости 45,5 мес. В группе контроля (n=42) 1-летняя выживаемость 100%, 3-летняя — 48%, 5-летняя — 13%, медиана выживаемости — 35,5 мес (p=0,001). Среднее время до прогрессирования в исследуемой группе составило 28 мес, в контрольной — 16 мес (p=0,002).

У 43 больных наблюдались мягкотканные метастазы. 18 больным этой группы на фоне проведенной системной терапии была выполнена мастэктомия, а 25 больных подвергались только системной терапии. Почти все больные имели множественный характер метастатического поражения — шейные, загрудинные лимфоузлы, контрлатеральная молочная железа, кожные сателлиты. При метастазах в мягкие ткани 1-, 3- и 5- летняя выживаемость в группе больных, подвергшихся мастэктомии (n=18), составили соответственно 100%, 63% и 43%. 23,6% оперированных пациентов прожили 10 лет и более при медиане выживаемости 43 мес. В группе контроля (n=25) 1-летняя выживаемость составила 100%, 3-летняя — 31%, 5-летняя — 20%, медиана выживаемости — 30 мес (p=0,001). Медиана времени до прогрессирования в исследуемой группе составила 28 мес, в контрольной 16 мес (p=0,002).

В исследование вошли 34 больные РМЖ с одиночными метастазами в печень, из них 17 больным была выполнена мастэктомия. 1-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 94% против 74% в контрольной; 3-х летняя — 80% против 15%, 5-ти летняя — 16% против 0% (p=0,001). Медиана выживаемости составила соответственно 45 мес и 19 мес (p=0,002). Медиана до прогрессирования составила в исследуемой группе 15 мес., в контрольной 7 мес (p=0,01).

Изолированные метастазы в легкие наблюдались у 30 больных, в 18 случаях была выполнена мастэктомия. 1-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 100% против 91% в контрольной группе; 3-летняя — соответственно 55% против 15%; 5-летняя — 19% и 0% (p=0.02). Медиана выживаемости составила 29,5 мес при комбинации хирургического и системного лечения и 17,5 мес при использовании только лекарственной терапии (p=0,01). Медиана времени до прогрессирования в исследуемой группе равнялась 13 мес против 6 мес в контрольной группе (p=0,04).

Количество отдаленных метастазов также оказалось значимым прогностическим фактором. При одном или двух метастазах в единственном органе выполнение мастэктомии значимо влияло на показатели выживаемости (p=0,001), однако, при трех и более очагах разницы в выживаемости между группами не получено (p=0,07).

При анализе значимости ответа на системное лечение также получен убедительный положительный результат. При наличии частичного или полного регресса в ответ на системное лечение удаление первичной опухоли увеличивало 3-летнюю выживаемость до 83% по сравнению с 48% в контрольной группе, а 5-летнюю — до 60% против 23% (p=0,0001). Медиана выживаемости при наличии ответа на системную терапию составила в исследуемой группе 45 мес, а в контрольной 27 мес (p<0,05). При отсутствии ответа на системное лечение различие в показа-

телях выживаемости в группах было статистически недостоверно (p=0,3). Медиана общей выживаемости составила 31 мес против 24 мес.

В однофакторном анализе подтверждено, что чрезвычайно большое влияние на течение диссеминированного РМЖ, в том числе после удаления первичной опухоли, оказывают ее биологические характеристики. Анализ показал, что наиболее эффективным хирургическое лечение оказалось в случае высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также при отсутствии гиперэкспрессии рецепторов HER2/neu. При этом следует отметить, что подавляющее число больных с гиперэкспрессией HER2/neu не получало таргетной терапии. Таргетные препараты (трастузумаб) в исследуемой группе применялись лишь у 5 из 23 больных и у 6 из 26 в контрольной.

У больных с высоким уровнем экспрессии рецепторов стероидных гормонов удаление первичной опухоли увеличивало среднюю продолжительность жизни с 33 мес до 48,5 мес (p=0,003). В группе больных с низким уровнем экспрессии рецепторов стероидных гормонов также отмечено значимое, однако менее выраженное влияние удаления первичной опухоли на течение заболевания — средняя продолжительность жизни составила 31 мес против 23 мес в контрольной группе (p=0,001). Более выражен эффект мастэктомии при HER2/neu-негативном РМЖ, чем при HER2/neu-положительном РМЖ (в отсутствие таргетной терапии) — средняя продолжительность жизни 44 мес в группе с МЭ против 29,5 мес в контрольной группе (p=0,01). При гиперэкспрессии HER2/neu различия не столь выражены: 27 мес против 22 мес (p=0,04).

При оценке результатов хирургического лечения в зависимости от биологического типа опухоли оказалось, что наиболее выраженный положительный эффект мастэктомии наблюдается при люминальном типе А (53 мес против 36

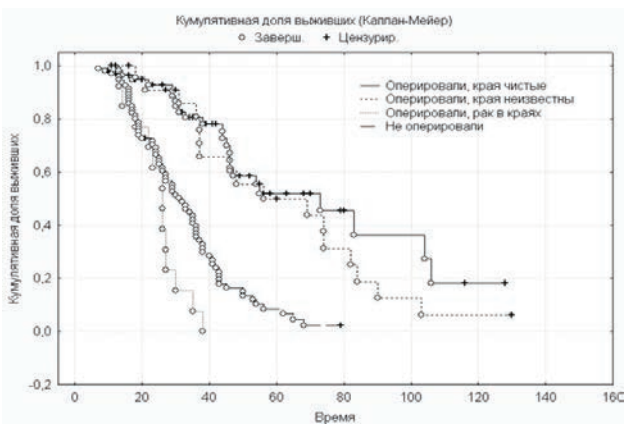

Рис. 2: Кумулятивная выживаемость при ПРРМЖ в зависимости от чистоты краев резекции.

Рис. 3: Основные факторы риска. Однофакторный анализ всей выборки (n=191)
Примечание: χ2 =94,613, df=11, p=0,00001

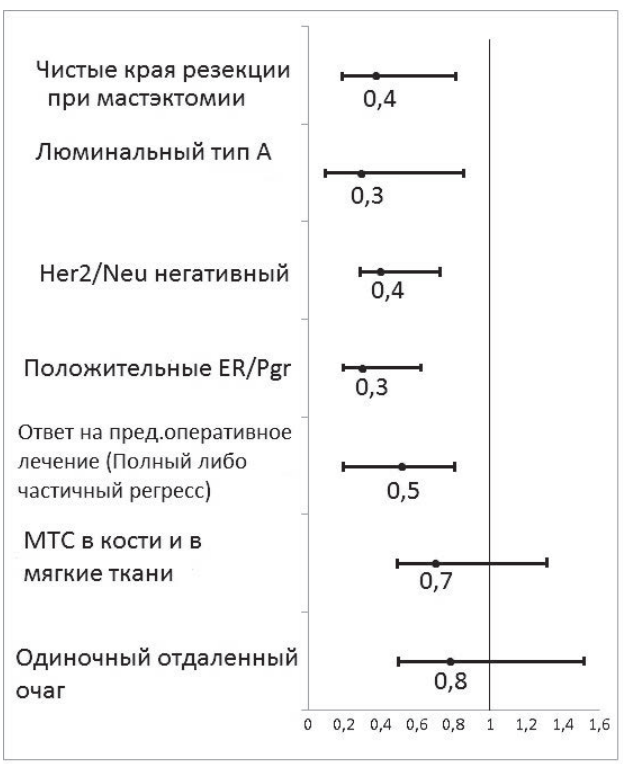

Рис. 4: Основные факторы риска. Многофакторный анализ категориальных переменных в группе после мастэктомии.
Примечание: χ2 =57,155, df=7, p=0,00001

мес p<0,001). Отмечено менее выраженное, но также достоверное увеличение продолжительности жизни при трижды негативном типе РМЖ (33,5 мес против 24 мес, p<0,001) и при HER2-негативном РМЖ — 28 мес против 17,5 (p=0,04). В то же время, при люминальном типе В разницы в выживаемости между группами не получено: средняя продолжительность жизни составила 26 мес в обеих группах (p>0,05).

В группе, где производилась МЭ, важным фактором оказалась так называемая «чистота» краев резекции (рис. 2). При «чистых» краях резекции медиана выживаемости составила 43 мес, при наличии опухолевых клеток в краях резекции и у неоперированных больных медиана составила 26 мес (p=0,0001).

Второй задачей исследования являлось установление основных прогностических факторов как в общей группе больных (n=191) (рис. 3), так и отдельно в группе, где применялось хирургическое лечение (n=95) (рис.4).

В группе больных после мастэктомии в результате многофакторного анализа выделены важнейшие независимые факторы (категориальные переменные) прогноза, которые в дальнейшем могут использоваться при отборе кандидатов для хирургического лечения (рис. 4)

Так же, как и при анализе всей выборки, при многофакторном анализе категориальных переменных на исходы заболевания не оказывали влияния такие факторы, как менструальная функция, количество регионарных метастазов, степень злокачественности (p>0,05). Необходимо отметить, что выделение показаний к выполнению МЭ при ПРРМЖ на основании полученных прогностических факторов требует взвешенного подхода. Немаловажным является общесоматическое и психоэмоциональное состояние пациентки. На основании наших данных, при многофакторном анализе категориальных переменных наиболее неблагоприятными факторами, при которых риск смерти “максимальный”, являются: множественный характер поражения ≥3 очагов (HR=1,9 95% ДИ (1,6-2,4), p<0,01); висцеральные метастазы (HR 1,9, 95% ДИ (1,4-2,7), p<0,01); отсутствие ответа на предоперационную системную терапию (HR 1,8, 95% ДИ (1,3-2,5), p<0,01); ЭР-статус (HR 2,6, 95% ДИ (2,1-3,1), p<0,01); гиперэкспрессия Her-2neu (HR 2,2 95% ДИ (1,9-2,7), p<0,01). При выполнении операций важно добиваться «чистых» краев резекции, что уменьшает относительный риск смерти с 2,1 при наличии опухолевых клеток в краях резекции до 0,4 при «чистых» краях (p<0,01).

Переходя к обсуждению, следует напомнить, что до настоящего времени не существует единого стандарта лечения больных первично-диссеминированным РМЖ. Удаление первичной опухоли таким больным обычно не рекомендуется. Более того, распространено мнение, что такой подход может даже стимулировать прогрессирование заболевания [7, 13, 19, 23, 26]. Безусловными показаниями к удалению первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов являются местные осложнения заболевания — кровотечение, распад опухоли. Однако, в последнее время, наряду с появлением новых высокоэффективных цитостатических и таргетных препаратов для системного лечения РМЖ, наблюдается ренессанс интереса к проблеме контроля первичной опухоли при ПРРМЖ [5, 6, 8, 9, 18, 22, 28-34].

Существует несколько патофизиологических обоснований целесообразности удаления первичной опухоли при ПРРМЖ. Одно из них основано на наблюдениях об обратной корреляции уровня выживаемости и количества метастазов, а также пораженных органов и систем [25, 32, 37]. Имеются результаты целенаправленных исследований, указывающих на активацию иммунной системы и улучшение соматического статуса больных после удаления первичной опухоли [11]. Установлено, что некоторые опухоли, в том числе РМЖ, способны индуцировать иммуносупрессию и за счет секреции цитокинов ускорять прогрессирование болезни. Выявлена прямая корреляция степени иммуносупрессии и количества циркулирующих микрометастазов опухоли [10].

Подтверждение эффективности удаления первичной опухоли при ПРРМЖ получено в клинической практике, однако все опубликованные исследования носят ретроспективный характер [11-15, 22, 23, 28]. Наиболее крупные исследования проведены E. Rapiti и соавт [33] и S.A. Khan и соавт. [27, 28]. Так, в работе E. Rapiti и соавт. были выделены основные прогностические факторы риска. Значимыми оказались биологические характеристики опухоли, количество отдаленных метастазов и «чистота» краев резекции. При этом выполнение подмышечной лимфаденэктомии не влияло на течение заболевания. Полное удаление первичной опухоли с морфологическим подтверждением «чистых» краев операционной раны снижало относительный риск смерти на 40% по сравнению с больными, получившими только паллиативное лечение (p=0,049). Аналогичные результаты получены в работе S.A. Khan et al. [28]. При этом ретроспективно изучены результаты лечения выборки из 16023 больных РМЖ в период 1990-1993 гг, у которых в момент первичной постановки диагноза были обнаружены отдаленные метастазы. После удаления первичной опухоли относительный риск смерти снижался на 39%, 3-летняя выживае-

мость равнялась 35% у больных после хирургического лечения с «чистыми» краями резекции, 26% в группе с признаками опухолевого роста в краях резекции и 17,3% — у неоперированных больных (p=0,0001). Также подтверждено отсутствие значимого влияния подмышечной лимфаденэктомии на продолжительность жизни [28].

Результаты проведенного нами исследования по основным показателям совпадают с упомянутыми зарубежными работами. Радикальная мастэктомия при впервые выявленном РМЖ при условии достижения чистых краев резекции снижает относительный риск смерти на 34%. Увеличивается медиана общей выживаемости с 26 до 38 мес (p<0,01). 3-летняя выживаемость равна 71%, 5-летняя — 49%, 10-летняя — 9%. Удаление первичной опухоли при олигометастатическом РМЖ увеличивает и время до прогрессирования. Так, через 3 года наблюдения в группе с МЭ прогрессия наступала у 59% больных против 95% у получавших только системную терапию. Через 5 лет в контрольной группе прогрессия наступала в 100% случаев и в 71% — при выполнении МЭ, p<0,05. Конечно, не всем больным ПРРМЖ может быть предложена подобная тактика. Важнейшим результатом проведенного исследования является определение с помощью многофакторного анализа основных прогностических факторов для данной группы пациентов, а также факторов, предсказывающих наиболее высокую эффективность удаления первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов. Наилучшими кандидатами для подобного лечения являются больные с одиночными метастазами в мягкие ткани и кости, ЭР/ПР+, HER2-, хорошим ответом на предоперационную системную терапию, возможностью достижения «чистых» краев резекции при удалении первичной опухоли.

Полученная информация крайне важна для практических онкологов, так как позволяет дифференцированно подходить к планированию лечения в группе больных с впервые выявленным диссеминированным РМЖ, адекватно подбирать подходящих кандидатов для удаления первичной опухоли и, таким образом, значимо влиять как на качество жизни больных, так и на ее продолжительность.

Выводы

1. Радикальная мастэктомия при впервые выявленном «олигометастатическом» раке молочной железы снижает относительный риск смерти на 34%.

2. При проведении многофакторного анализа для больных с впервые выявленным «олигометастатическим» РМЖ наиболее значимыми факторами оказались:
– количество отдаленных метастазов,
– локализация,
– экспрессия ЭР/ПР, HER2
– молекулярный тип опухоли
– удаление первичной опухоли

Наиболее благоприятный прогноз отмечен у больных с одиночными метастазами в мягких тканях/костях, ЭР/ПР+, HER2-, подвергшихся радикальному удалению первичной опухоли с «чистыми» краями резекции.

3. При проведении многофакторного анализа в группе больных с впервые выявленным «олигометастатическим» РМЖ, подвергшихся хирургическому лечению первичной опухоли, наиболее значимыми факторами оказались:
– количество отдаленных метастазов,
– локализация,
– экспрессия ЭР/ПР, HER2,
– молекулярный тип опухоли,
– ответ на предоперационную системную терапию (полный регресс/ЧР),
– вид системного лечения,
– «чистота» краев резекции при выполнении мастэктомии.

Наилучшими кандидатами для хирургического лечения являются больные с одиночными метастазами в мягкие ткани и кости, ЭР/ПР+, HER2-, с хорошим ответом на предоперационную системную терапию, возможностью достижения «чистых» краев резекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. — СПб. — 2011. — С.178, 261-264.
2. Семиглазов В.Ф. Моисеенко В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. — СПб. — 1997. — С. 26-35.
3. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). — Алматы. — 2001.
4. Топузов Э.Э. Семиглазов В.В. Рак молочной железы. — Москва, МЕДпресс. — 2009. — С. 6.
5. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor // Ann Surg Oncol. — 2006. — Vol. 13(6). — P. 776–782.
6. Bafford A.C., Burstein H.J., Barkley C.R. et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. // Breast Cancer Res Treat — 2009. Vol. 115. — P. 7–12.
7. Baum M., Demichelli R., Hrushesky W. et al. Does surgery unfavourably perturb the “natural history” of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? // Eur J Cancer — 2005. — Vol. 41. — P. 508-515.
8. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M. Association of surgery with improved survival in

stage IV breast cancer patients// Ann Surg. — 2008. — Vol. 247(5). — P. 732–740.
9. Cady B., Nathan N.R., Michaelson J.S. et al. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. // Ann Surg Oncol — 2008. — Vol. 15(12). — P. 3384–3395.
10. Campbell M.J., Scott J., Maecker H.T. et al. Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. // Breast Cancer Res Treat — 2005. — Vol. 91. — P. 163–171.
11. Caras I., Grigorescu A., Stavaru C. et al. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients // Cancer Immunol Immunother — 2004. — Vol. 53. — P. 1146–1152.
12. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. // Cancer. — 2007. — Vol. 110(5). — P. 973–979.
13. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. // Lancet Oncol — 2003. — Vol. 4. — P. 760-768.
14. Comen E.A., Norton L., Massague J. Размер опухоли, поражение лимфоузлов и прогноз при раке молочной железы: биология важнее анатомии // J Clin Oncol - 2011. Vol. 5(4). — P. 185–187, 191–213.
15. Danna E.A., Sinha P., Gilbert M. et al. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. // Cancer Res — 2004. — Vol. 64(6). — P. 2205–2211.
16. Falkson G., Gelman R., Falkson C.I. et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study // J Clin Oncol — 1991. — Vol. 9. — P.2153–2161.
17. Fehm T., Sagalowsky A., Clifford E. et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant // Clin Cancer Res — 2002. –Vol. 8.- P.2073–2084.
18. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. // Ann Surg Oncol. — 2007. — Vol. 14(12). — P. 3345–3351.
19. Fisher B., Grunduz N., Saffer E.A. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases // Cancer Res — 1983. — Vol. 43. — P. 1488-1492.
20. Giordano SH, Buzdar AU, Kau SW, et al. Improvement in breast cancer survival: results from M.D.Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000// Proc Am Soc Clin Oncol . — 2002. — Vol. 21. — P. 54a.
21. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? // Cancer. — 2004. — Vol. 100(1). — P. 44–52.
22. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D. et al. Surgical removal of the primary tumo increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. // Ann Surg Oncol — 2007. — Vol. 14(8). — P. 2173–2174.
23. Grunduz N, Fisher B., Saffer E.A. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. // Cancer Res — 1979. — Vol. 39. — P. 3861-3865.
24. Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? // J Clin Oncol. — 2008. — Vol. 26(5). — P. 712–720.
25. Hortobagyi G.N., Smith T.L., Legha S.S. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer // J Clin Oncol — 1983. — Vol. 1. — P.776–786.
26. Kaufmann M, Henderson I.C., Egnofer E. Therapeutic management of metastatic breast cancer. Consensus Development in Cancer Therapy. Berlin; NY: de Gruyter, — 1989. — P. 67-8, 71, 77-8, 84.
27. Khan S.A., Stewart A.K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? // Surgery — 2002. — Vol. 132(4). P. 620–627; Curr Surg — 2004. — Vol. 61(3). — P. 251–255.
28. Khan SA. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? // Oncology/ — 2007. — Vol. 21(8). — P. 924–931.
29. Lang J.E., Babiera G.V. Locoregional resection in stage IV breast cancer: tumor biology, molecular and clinical perspectives // Surg Clin North Am — 2007. — Vol. 87(2). — P. 527–538.
30. Leung A.M., Vu H.N., Nguyen K.A. et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. // J Surg Res — 2009. — P. 1–6.
31. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? // J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24(18). — P. 2694–2696.
32. Nash C.H. III, Jones S.E., Moon T.E. et al. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy // Cancer 1980. — Vol. 46. — P. 2380–2388.
33. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G. Comlete excision of primary breast tumor improves survival of patients // J Clin Oncol — 2006. — Vol. 24. — P. 2743-2749.
34. Ruterkamp J., Voogd A.C., Bosscha K. et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. // Breast Cancer Res Treat — 2010. — Vol. 120. — P. 9–16.
35. Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression // Cancer Immunol Immunother. — 2005. — Vol. 54 (11). — P. 1137–1142.
36. Viadana E, Bross ID, Pickren JW. An autopsy study of some routes of dissemination of cancer of the breast // Br J Cancer. — 1973. Vol. 27. — P. 336-340.
37. Vincent M.D., Powles T.J., Skeet R. et al. An analysis of possible prognostic features of long term and short term survivors of metastatic breast cancer // Eur J Cancer Clin Oncol — 1986. — Vol. 22. — P. 1059-1065.
38. Wood WC. Breast surgery in advanced breast cancer: local control in the presence of metastases // Breast. — 2007. — Vol. 16 (suppl 2). — P. S63–S66.

A.A.Bozhok[1], E.E.Topuzov[2], V.F.Semiglazov[1], N.A.Klimov[2], M.N.Kasyanova[2], A.A.Ovsyanikov[2]

POSSIBILITIES OF SURGICAL TREATMENT FOR DISSEMINATED BREAST CANCER

[1] N.N.Petrov Research Institute of Oncology;
[2] I.I.Mechnikov North-West State Medical University St.Petersburg

More than in 10% of breast cancer patients distant metastases are detected at diagnosis. The results of treatment of 191 patients are presented. Removal of the primary tumor in case of newly diagnosed advanced breast cancer (oligometastatic) increases the mean duration of life from 26 months up to 38 months ($p < 0.01$). 3-year overall survival increases from 49% to 71% ($p = 0.001$), and a 5-year survival — from 18% to 47% ($p = 0.001$). 9% of patients with metastatic breast cancer who underwent mastectomy live 10 years and more. The relative risk of death in the presence of distant metastases after resection of primary tumor, on average decreases by 34%. By means of multivariable analysis the best results after mastectomy were obtained in the localization of distant metastases in the bones and soft tissues, high expression of steroid hormone receptors, the absence of overexpression of HER2/neu, luminal A type, positive response to preoperative systemic therapy and attaining free surgical margins.

Поступила в редакцию 19.04.2013