

Е.В. Чернова, В.А. Хайленко, Е.В. Артамонова, К.П. Лактионов, О.П. Трофимова, Л.В. Манзюк, Д.В. Комов

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ УДАЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, 115478, г. Москва

Лечение больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы основано на лекарственной и лучевой терапии. Удалять первичную опухоль обычно не рекомендуется. Мы изучили влияние хирургического лечения на выживаемость 91 больной первично-диссеминированным раком молочной железы, наблюдавшейся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, за период с 1999 по 2009 г. Все женщины получали системное лечение с лучевой терапией или без таковой. Удаление первичной опухоли выполнено 91 пациентке, в 106 случаях (контрольная группа) операция не проводилась. Показано, что удаление первичной опухоли у больных первично-диссеминированным раком молочной железы с ECOG 0-1 является независимым фактором прогноза и достоверно увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Многофакторный анализ показал более значимое увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в тех случаях, когда операция проведена после успешной системной терапии с достижением частичной регрессии, по сравнению с теми, кто прооперирован на первом этапе ($p < 0,05$). Кроме того, на отдаленные результаты хирургического лечения пациенток с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы влияет количество отдаленных метастазов, число пораженных органов и положительный статус гормональных рецепторов в опухоли ($p < 0,05$). Однако, учитывая множество других факторов, которые могут влиять на отдаленные результаты хирургического лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы, целесообразно провести проспективное исследование.

Ключевые слова: молочная железа, диссеминированный рак, хирургия.

REASONABILITY OF THE PRIMARY TUMOR REMOVAL IN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS AT INITIAL PRESENTATION

E.V. Chernova, V.A. Khaylenko, E.V. Artamonova, K.P. Laktionov, O.P. Trofimova, L.V. Manzjuk, D.V. Komov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Treatment of patients with newly diagnosed metastatic breast cancer is based on the drug and radiation therapy. Extraction of the primary tumor is generally not recommended. We examined the effects of surgical treatment on survival of 91 patients with metastatic primary breast cancer observed in the RCRC. NN Blokhin, for the period from 1999 to 2009. All women received systemic therapy with or without radiation therapy. Excision of the primary tumor was performed in 91 cases, in 106 cases (control group) the operation was not performed. Removal of the primary tumor in patients with primary - metastatic breast cancer with ECOG 0-1 has shown to be an independent prognostic factor, which significantly improves overall survival and progression-free survival. Multivariate analysis revealed a significant increase in overall survival and progression-free survival in those cases where the operation was carried out after successful systemic therapy with achievement of partial response, compared with those who underwent surgery in the first stage ($p < 0,05$). In addition, the long-term results of surgical treatment of patients with newly diagnosed metastatic breast cancer affect the number of metastases, the number of affected organs and positive hormone receptor status of the tumor ($p < 0,05$). However, given the many other factors that can affect the long-term results of surgical treatment of patients with primary metastatic breast cancer, it is advisable to conduct a prospective study.

Key words: breast, disseminated cancer, surgery.

В России в 2011 г. рак молочной железы (РМЖ) IV стадии впервые выявлен у 9,1% больных [1]. Основной задачей лечения этих пациенток является продление жизни и улучшение ее качества. Приоритет при планировании специальной терапии у больных РМЖ IV стадии принадлежит системному лечению [2—6], которое может быть дополнено локальными методами. На момент постановки диагноза больным удалять первичную опухоль обычно не рекомендуется [7—13]. Тем не менее в некоторых случаях выполняются санационные операции [14—15]. Показаниями к удалению первичного оча-

га являются борьба с местными осложнениями (распад опухоли, кровотечение) и локальный контроль первичной опухоли [16—17]. Однако за последнее десятилетие в научной литературе опубликовано около двух десятков статей, свидетельствующих об обоснованности радикального удаления первичной опухоли у больных первично-диссеминированным раком молочной железы (ПДРМЖ). Показано, что наряду с системным специальным лечением удаление первичной опухоли достоверно увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования [17—24]. И только в двух исследованиях отмечено, что операция достоверно не увеличивает выживаемость больных [25, 26].

Учитывая неоднозначность данных литературы о целесообразности удаления первичной опухоли у больных ПДРМЖ, мы провели собственное исследование.

Для корреспонденции: Хайленко Виктор Алексеевич — д-р мед. наук, проф.; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 (отделение диагностики опухолей); e-mail: v.khaylenko@mail.ru.

Цель исследования — изучить влияние удаления первичной опухоли на выживаемость больных ПДРМЖ.

Задачи: сравнить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных, которым выполнено удаление первичной опухоли (в объеме радикальной резекции молочной железы и радикальной мастэктомии), с аналогичными показателями в контрольной группе (без операции) в зависимости от локализации и количества метастазов, а также биологических характеристик опухоли; определить показания и сроки хирургического вмешательства на первичной опухоли.

Материал и методы

Использованы ретроспективные данные, полученные из амбулаторных карт и стационарных историй болезни 938 пациенток с РМЖ IV стадии, которые находились на лечении в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1999 по 2009 г. В исследование включено 197 больных с первично-диссеминированной формой РМЖ. Все больные получали системное лечение с лучевой терапией или без таковой и имели по шкале ECOG 0 или 1 балл. Удаление первичной опухоли выполнено 91 (46,2%) больной. Контрольная группа состояла из 106 (53,8%) пациенток, которые не подверглись хирургическому лечению. Изучаемые группы были идентичны по возрасту, менструальному статусу, размеру первичной опухоли (T), количеству пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов (N), по биологическим характеристикам опухоли (рецепторы эстрогена — РЭ, рецепторы прогестерона — РП, Her2/neu) и по проводимой химиотерапии, гормонотерапии.

Результаты и обсуждение

Для определения целесообразности хирургического лечения больных ПДРМЖ, мы проанализировали их общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от удаления первичной опухоли. Медианы ОВ оперированных пациенток (1-я группа) равна 51 мес, неоперированных (2-я группа) — 39 мес ($p = 0,054$). Однолетняя ОВ больных в 1-й группе достигла 83,1%, во 2-й — 71,5%, двухлетняя ОВ равна 71,1 и 57,2%, пятилетняя — 50 и 33,8% соответственно ($p = 0,054$). Медиана ВБП больных, которым выполнена операция, достигла 27 мес, которым хирургическое лечение не проводилось — 11 мес ($p = 0,024$). Однолетняя ВБП женщин в 1-й группе равна 71,9%, во 2-й — 40,2%, двухлетняя ВБП составила 56,2 и 31,1%, пятилетняя ВБП — 42,7 и 21% соответственно ($p = 0,024$). Таким образом, удаление первичной опухоли увеличивает ОВ и ВБП у больных ПДРМЖ.

В 47 (51,6%) случаях удаление первичного очага выполнено на первом этапе лечения, и в 44 (48,4%) наблюдениях вначале проводилась системная терапия. Медиана ОВ в группе больных, которым вначале выполнена операция, равна 34 мес, в группе пациенток, которым удаление первичной опухоли выполнено после системного лечения, достигла 82 мес ($p = 0,019$). Медиана ВБП в группах составила 26 и 76 мес соответственно ($p = 0,028$). Следовательно, проведение лекарственной терапии перед операцией увеличивает ОВ и ВБП больных по сравнению с теми, кому хирургическое лечение выполнено на первом этапе. Далее мы сравнили отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости не только от времени операции, но и от эффективности первичной лекарственной терапии. Медиана ОВ женщин, которым

операция выполнена на первом этапе ($n = 47$), составила 34 мес, больных, которым хирургическое лечение проведено после системного с достижением частичной регрессии ($n = 34$) — 82 мес, неоперированных пациенток с частичной регрессией ($n = 29$) — 53 мес ($p = 0,0027$). Медиана ВБП в этих подгруппах достигла 26, 73 и 15 мес соответственно ($p = 0,012$). Таким образом, лучшие показатели зарегистрированы в группе оперированных больных, у которых удаление первичной опухоли выполнено после частичного ответа на системную терапию. На основании полученных данных мы полагаем, что при планировании хирургического лечения ПДРМЖ на первом этапе целесообразно проводить лекарственную терапию.

Нами проанализировано также влияние локализации метастазов на отдаленные результаты лечения (выбраны наиболее многочисленные подгруппы). Так, метастазы в кости выявлены у 46 (23,4%) больных, из них прооперировано 20 (1-я группа) и 26 пациенткам хирургическое лечение не проводилось (2-я группа). При анализе ОВ ($p = 0,065$) и ВБП ($p = 0,047$) в этих группах оказалось, что удаление первичной опухоли в случаях поражения скелета увеличивает только ВБП. Медиана ОВ в 1-й группе равна 35 мес, во 2-й — 45 мес ($p = 0,065$). Медиана ВБП в 1-й группе достигла 26 мес, во 2-й — 15 мес ($p = 0,047$).

Метастазы в легкие диагностированы у 22 (11,2%) пациенток. Из них хирургическое лечение выполнялось у 14 (1-я группа) и 8 женщин не подверглись операции (2-я группа). При изучении отдаленных результатов лечения этих групп оказалось, что удаление первичной опухоли достоверно увеличивает двухлетнюю (76,9 и 62%) и трехлетнюю (66,6 и 60%) ВБП соответственно ($p < 0,05$). Медиана ВБП в 1-й группе не достигнута, во 2-й группе — 36 мес ($p = 0,348$). Для показателей ОВ статистически значимых различий не выявлено, что, возможно, связано с маленькой выборкой больных (медиана ОВ в 1-й группе не достигнута, во 2-й — 63 мес; $p = 0,41$).

Метастазы в печень диагностированы у 33 (16,8%) пациенток. Из них удаление первичного очага выполнено 19 женщинам и у 14 хирургическое лечение не проводилось. Медиана ОВ оперированных больных равна 30 мес, неоперированных — 14 мес ($p = 0,051$). ВБП в изучаемых группах статистически не различается ($p = 0,315$). Следовательно, хирургическое лечение увеличивает только ОВ больных ПДРМЖ с метастазами в печень.

В целом метастазы одной локализации диагностированы в 128 (65%) случаях. Из них операции подверглись 65 человек (1-я группа) и 63 больным (2-я группа) хирургическое лечение не выполнялось. Медиана ОВ в 1-й группе равна 85 мес, во 2-й — 38 мес ($p = 0,02578$). Медиана ВБП в 1-й группе достигла 61 мес, во 2-й — 11 мес ($p = 0,00943$). Таким образом, хирургическое вмешательство улучшает отдаленные результаты лечения больных ПДРМЖ с поражением одного органа. Метастазы в двух органах и более выявлены у 69 человек, из них хирургическое лечение проводилось у 26 (1-я группа), и у 43 операция не выполнялась (2-я группа). Медиана ОВ больных в 1-й группе равна 20 мес, во 2-й — 25 мес ($p = 0,3334$). Медиана ВБП в группах достигла 16 и 10 мес соответственно ($p = 0,324$). Учитывая отсутствие достоверных различий, можно сделать вывод о том, что ОВ и ВБП больных с отдаленными метастазами в двух органах и более в зависимости от операции приблизительно одинакова, кроме единственного

преимущества у оперированных женщин в показателях двухлетней ВБП (45,4% против 22,1% у неоперированных; $p = 0,054$).

Однако количество пораженных метастазами органов не дает полного представления о распространенности опухолевого процесса, поэтому в исследование мы включили дополнительный критерий — количество метастатических очагов. Из 54 (27,4%) больных с количеством метастазов от одного до трех операция выполнена у 38 (1-я группа) и у 16 хирургическое лечение не проводилось (2-я группа). Медиана ОВ больных в 1-й группе равна 85 мес, во 2-й — 45 мес ($p = 0,049$). Медиана ВБП пациенток в 1-й группе достигла 61 мес, во 2-й — 11 мес ($p = 0,049$). Следовательно, удаление первичной опухоли достоверно увеличивает ОВ и ВБП больных ПДРМЖ с количеством отдаленных метастазов от одного до трех.

В группе пациенток с числом отдаленных метастазов более трех ($n = 143$; 72,6%) операция выполнена у 53 (1-я группа) и 90 женщин не подверглись хирургическому лечению (2-я группа). При анализе отдаленных результатов лечения этих больных оказалось, что удаление первичного очага улучшает только ВБП. Медиана ОВ больных в 1-й группе равна 36 мес, во 2-й — 31 мес ($p = 0,242$). Медиана ВБП у них достигла 27 и 10 мес соответственно ($p = 0,051$).

Кроме влияния системного распространения болезни на выживаемость, мы оценили также влияние особенностей клинического течения рака молочной железы, а именно наличие осложненной формы заболевания (кровотечение, изъязвление, распад). Из 91 оперированной больной осложненная форма выявлена у 27 (1-я группа), у 64 человек был неосложненный рак (2-я группа). Медиана ОВ в 1-й группе составила 43 мес, во 2-й — 67 мес ($p = 0,052$). Медиана ВБП в группах достигла 13 и 40 мес соответственно ($p = 0,051$). В контрольной группе (без операции; $n = 106$) медиана ОВ пациенток с осложненной формой РМЖ ($n = 17$) равна 10 мес, с неосложненной ($n = 89$) — 30 мес ($p = 0,004$). Медиана ВБП у них составила 8 и 13 мес соответственно ($p = 0,0055$). Следовательно, и в контрольной группе, и среди оперированных больных лучшие показатели ОВ и ВБП зарегистрированы в группе женщин с неосложненным РМЖ. При сравнении этих групп в зависимости от операции отдаленные результаты лечения оказались лучше в группе оперированных пациенток.

Поскольку в зарубежной литературе часто сообщается о том, что биологические особенности опухоли могут влиять на выживаемость, то мы решили проанализировать влияние рецепторного статуса опухоли на отдаленные результаты хирургического лечения больных ПДРМЖ. Оказалось, что оперированные пациентки с положительным РЭ и РП живут дольше, чем женщины с отрицательными рецепторами. Медиана ОВ больных, которым выполнено удаление первичного очага, с РЭ(+) ($n = 41$) в опухоли равна 67 мес, с РЭ(-) ($n = 40$) — 50 мес ($p = 0,0491$). Медиана ВБП у них достигла 40 и 26 мес соответственно ($p = 0,0517$). Медиана ОВ оперированных больных с РП(+) в опухоли ($n = 30$) равна 67 мес, с РП(-) ($n = 42$) — 50 мес ($p = 0,051$). Медиана ВБП больных, которым проводилось хирургическое лечение, с РП(+) в опухоли не достигнута, с РП(-) — 26 мес ($p = 0,0241$).

У 105 больных определены биологические характеристики опухоли. Так, ГР(+)HER2(-) РМЖ выявлен у 60 человек, ГР(+)HER2(+) — у 5, ГР(-)HER2(+) — у 16 па-

циентов и у 24 диагностирован трижды негативный рак. Нами проанализированы отдаленные результаты лечения больных ПДРМЖ в зависимости от биологических особенностей опухоли и операции. Удаление первичного очага выполнено в 31 (15,7%) случае с ГР(+)HER2(-) опухолями, в двух наблюдениях с ГР(+)HER2(+) РМЖ, у 14 больных с трижды негативным раком и у 6 женщин с ГР(-)HER2(+) опухолями. Поскольку группы оперированных больных с ГР(+)HER2(+) и ГР(-)HER2(+) опухолями были малочисленными, в 38 случаях биологическая характеристика была неизвестна, то в дальнейшем анализе эти случаи не учитывались. Однолетняя ОВ женщин с ГР(+)HER2(-) опухолью (1-я группа; $n = 31$) равна 95,5%, с трижды негативным раком (2-я группа; $n = 14$) — 76%, двухлетняя выживаемость — 86 и 67,8%, трехлетняя ОВ составила 59 и 58% соответственно ($p = 0,0399$). Однолетняя ВБП пациенток в 1-й группе достигла 82%, во 2-й — 68%, двухлетняя равна трехлетней выживаемости и составила в группах 66,1 и 57% соответственно ($p = 0,0449$). Следовательно, лучшие показатели ОВ и ВБП зарегистрированы в группе больных, которым выполнено удаление первичной опухоли, с ГР(+)HER2(-) опухолями.

В литературе были найдены различные модели и патофизиологические гипотезы, объясняющие целесообразность удаления первичной опухоли у больных ПДРМЖ. Согласно недавно опубликованной теории о самообсеменении, циркулирующие опухолевые клетки могут возвращаться, чтобы колонизировать первичную опухоль и стимулировать ее рост. Таким образом, опухоли не только могут быть источником отдаленных метастазов, но и быть результатом самообсеменения [27].

Заключение

В настоящем исследовании получены доказательства того, что хирургическое лечение в объеме радикальной резекции и радикальной мастэктомии у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы с ECOG 0-1 увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, особенно в случаях, когда выявлено поражение одного органа, при количестве отдаленных метастазов от одного до трех, положительных рецепторах эстрогена и/или прогестерона в опухоли. Кроме того, нами было выявлено достоверное преимущество в выживаемости пациенток, которым операция выполнена после системной терапии с достижением частичной регрессии, по сравнению с теми, кого прооперировали на первом этапе, что позволяет индивидуализировать лечебную тактику в каждом конкретном случае. Необходимо провести хорошо спланированное проспективное исследование, чтобы пересмотреть мнение о целесообразности удаления первичной опухоли в комплексном лечении больных ПДРМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России; 2012: 18, 23, 28.
2. Моисеенко В.М., Семглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб.: Грифон; 1997.
3. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированного рака молочной железы. В кн.: Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П., ред. Рак молочной железы. М.: Издательство РАМН; 2005: 333—54.

4. *Cardoso F., Senkus-Konefka E., Fallowfield L., Costa A., Castiglione M.* Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при местно-распространенном рецидивном или метастатическом раке молочной железы. В кн.: Тюляндин С.А., Переводчикова Н.И., Носов Д.А., ред. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2010: 21—6.
5. *Пак Д.Д.* Рак молочной железы. В кн.: Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., ред. Онкология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 308—9.
6. *Bernard-Marty C., Cardoso F., Piccart M.J.* Fact and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2004; 9: 617—32.
7. *Kaufmann M., Henderson I.C., Enghofer E.*, eds. Therapeutic management of metastatic breast cancer. Consensus development in cancer therapy 1. Berlin; New York: de Gruyter; 1989: 67—8, 71, 77—8, 84.
8. *Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P.* Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. *Lancet Oncol*. 2003; 4 (12): 760—8.
9. *Baum M., Demicheli R., Hrushesky W., Retsky M.* Does surgery unfavourably perturb the “natural history” of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur. J. Cancer*. 2005; 41 (4): 508—15.
10. *O'Reilly M.S., Holmgren L., Shing Y., Chen C., Rosenthal R.A., Moses M.* et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*. 1994; 79 (2): 315—28.
11. *Folkman J.* Proceedings: tumor angiogenesis factor. *Cancer Res*. 1974; 34: 2109—13.
12. *Gunduz N., Fisher B., Saffer E.A.* Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res*. 1979; 39: 3861—5.
13. *Fisher B., Gunduz N., Saffer E.A.* Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res*. 1983; 43: 1488—92.
14. *Давыдов М.И., Летыгин В.П., Кузнецов В.В.*, ред. Опухоли женской репродуктивной системы. М.: Медицинское информационное агентство; 2007: 126—48.
15. *Летыгин В.П.* Злокачественные образования молочной железы у женщин и мужчин. В кн.: Давыдов М.И., Вышковский Г.Л., ред. Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей. М.: РЛС; 2005.
16. *Perez C.B., Khan S.A.* Local therapy for the primary breast tumor in women with metastatic disease. *Clin. Adv. Hematol. Oncol*. 2011; 9 (2): 112—9.
17. *Ruterkamp J., Voogd A.C., Bosscha K., Tjan-Heijnen V.C.G., Ernst M.F.* 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; 120: 9—16.
18. *Rapiti E., Verkooyen H.M., Vlastos G., Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Sapino A.P.* et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24 (18): 2743—9.
19. *Khan S.A.* Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? *Oncology (Williston Park)*. 2007; 21 (8): 924—31.
20. *Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D., Beers C., Zander C., Margenthaler J.A.* Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988—2003 SEER data. *Ann. Surg. Oncol*. 2007; 14 (8): 2173—4.
21. *Babiera G.V., Rao R., Feng L., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Singletary S.E.* 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; 13 (6): 776—82.
22. *Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K., Zhang Q., Arthur C., Aft R.* 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; 14 (12): 3345—51.
23. *Le Scodan R., Stevens D., Floiras J.L., Cohen-Solal C., De La Lande B.* et al. Breast cancer with synchronous metastases: Survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27 (9): 1375—81.
24. *McGuire K.P., Eisen S., Rodriguez A., Meade T., Cox C.E., Khakpour N.* Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am. J. Surg*. 2009; 198 (4): 511—5.
25. *Leung A.M., Vu H.N., Kim-Anh Nguyen, Thacker L.R., Bear H.D.* Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J. Surg. Res*. 2010; 161 (1): 83—8.
26. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2011.* Available at: http://sabcs.org/UserPortal/Documents/Abstract_Book_SABCS_20111215.pdf
27. *Comen E.A., Norton L., Massague J.* Размер опухоли, поражение лимфоузлов и прогноз при раке молочной железы: биология важнее анатомии. *J. Clin. Oncol*. 2011; 5 (4): 185—7.

REFERENCES

1. *Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V.*, eds. State of cancer care to the population of Russia in 2011. Moscow: FSBI “MNIOI named by P.A. Herzen” Ministry of Russia; 2012: 18, 23, 28 (in Russian).
2. *Moiseenko V.M., Semiglazov V.F., Tjulyandin S.A.* Current drug treatment of locally advanced and metastatic breast cancer. Sankt-Peterburg: Grifon; 1997 (in Russian).
3. *Tjulyandin S.A.* Treatment of metastatic breast cancer. In: Kushlinskij N.E., Portnoj S.M., Laktionov K.P., eds. Breast cancer. Moscow: Publisher RAMS; 2005: 333—54 (in Russian).
4. *Cardoso F., Senkus-Konefka E., Fallowfield L., Costa A., Castiglione M.* Clinical recommendations of ESMO at diagnostics, treatment and follow-up in locally advanced and metastatic breast cancer. In: Tjulyandin S.A., Perevodchikova N.I., Nosov D.A., eds. Minimal clinical recommendations of European Society for Medical Oncology (ESMO). Moscow: Publishing Group RCRC. NN RAMS; 2010: 21—6 (in Russian).
5. *Pak D.D.* Breast cancer. In: Chissov V.I., Dar'yalova S.L., eds. Oncology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR Media; 2008: 308—9 (in Russian).
6. *Bernard-Marty C., Cardoso F., Piccart M.J.* Fact and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2004; 9: 617—32.
7. *Kaufmann M., Henderson I.C., Enghofer E.*, eds. Therapeutic management of metastatic breast cancer. Consensus Development in Cancer Therapy 1. Berlin; New York: de Gruyter; 1989: 67—8, 71, 77—8, 84.
8. *Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P.* Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. *Lancet Oncol*. 2003; 4 (12): 760—8.
9. *Baum M., Demicheli R., Hrushesky W., Retsky M.* Does surgery unfavourably perturb the “natural history” of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur. J. Cancer*. 2005; 41 (4): 508—15.
10. *O'Reilly M.S., Holmgren L., Shing Y., Chen C., Rosenthal R.A., Moses M.* et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*. 1994; 79 (2): 315—28.
11. *Folkman J.* Proceedings: tumor angiogenesis factor. *Cancer Res*. 1974; 34: 2109—13.
12. *Gunduz N., Fisher B., Saffer E.A.* Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res*. 1979; 39: 3861—5.
13. *Fisher B., Gunduz N., Saffer E.A.* Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res*. 1983; 43: 1488—92.
14. *Davydov M.I., Letyagin V.P., Kuznetsov V.V.*, eds. Tumors of the female reproductive system. Moscow: Medical Information Agency; 2007: 126—48 (in Russian).

15. Letyagin V.P. Malignant tumors of the breast in women and men. In.: Davydov M.I., Vyshkovskiy G.L., eds. Encyclopedia of Clinical Oncology: A guide for practitioners. Moscow: Register of Medicines; 2005: 384 (in Russian).
16. Perez C.B., Khan S.A. Local Therapy for the Primary Breast Tumor in Women with Metastatic Disease. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2011; 9 (2): 112—9.
17. Ruterkamp J., Voogd A.C., Bosscha K., Tjan-Heijnen V.C.G., Ernst M.F. 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; 120: 9—16.
18. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G., Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Sapino A.P. et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 2006; 24 (18): 2743—9.
19. Khan S.A. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? Oncology (Williston Park). 2007; 21 (8): 924—31.
20. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D., Beers C., Zander C., Margenthaler J.A. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988—2003 SEER data. Ann. Surg. Oncol. 2007; 14 (8): 2173—4.
21. Babiera G.V., Rao R., Feng L., Meric-Bernstam F., Kuerer H.M., Singletary S.E. 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; 13 (6): 776—82.
22. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K., Zhang Q., Arthur C., Aft R. 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; 14(12): 3345—51.
23. Le Scodan R., Stevens D., Brain E., Floiras J.L., Cohen-Solal C., De La Lande B. et al. Breast cancer with synchronous metastases: Survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. J. Clin. Oncol. 2009; 27 (9): 1375—81.
24. McGuire K.P., Eisen S., Rodriguez A., Meade T., Cox C.E., Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. Am. J. Surg. 2009; 198 (4): 511—5.
25. Leung A.M., Vu H.N., Kim-Anh Nguyen, Thacker L.R., Bear H.D. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. J. Surg. Res. 2010; 161 (1): 83—8.
26. San Antonio Breast Cancer Symposium 2011. Available at: http://sabcs.org/UserPortal/Documents/Abstract_Book_SABCS_20111215.pdf (accessed 17 February 2011).
27. Comen E.A., Norton L., Massague J. Tumor size, nodal involvement and prognosis in breast cancer: biology important anatomy. J. Clin. Oncol. 2011; 5 (4): 185—7 (in Russian).

Поступила 13.02.13

© О.А. КРАВЕЦ, В.Н. БОГАТЫРЕВ, 2013

УДК 618.146-006.04-037-073.537

О.А. Кравец, В.Н. Богатырев**ПОКАЗАТЕЛИ ЛАЗЕРНОЙ ДНК-ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина" РАМН, 115478, г.Москва

Цель исследования — изучение количественных показателей клеток рака шейки матки (РШМ) на фоне лучевой терапии: плоидность, распределение их по фазам клеточного цикла, анализ взаимосвязи данных показателей с клиническими факторами прогноза. Материал представлен группой из 121 больной РШМ II, III, IV стадий, которым проводился курс сочетанной лучевой терапии с 2000 по 2008 г. Изучался биопсийный материал в процессе проведения лучевой терапии. Диплоидные опухоли выявлены у 38 (31,4%) больных, анеуплоидные — у 75 (62%), многоклоновые — у 7 (5,8%) и у 1 (0,8%) — гиперанеуплоидная опухоль. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при диплоидных опухолях была выше ($68,4 \pm 9,6$ и $45,1 \pm 11,0\%$) по сравнению с анеуплоидными ($45,4 \pm 8,4$ и $32,7 \pm 7,2\%$) ($p < 0,05$). При анеуплоидном РШМ частота рецидивов выше, чем при диплоидном: 24% по сравнению с 2,6%, ($p < 0,05$) соответственно. При числе клеток опухоли в S-фазе $< 7\%$ общая и безрецидивная выживаемость при анеуплоидных опухолях в течение 5 лет составила $57,2 \pm 13,1$ и $45,6 \pm 11,3\%$, а при S — от 7 до 14% — $32,3 \pm 10,3$ и $18,2 \pm 8,5\%$ ($p = 0,03$ и $p = 0,0006$) соответственно. При значениях $S \geq 14\%$ все больные умерли в течение 1-го года наблюдения от прогрессирования заболевания. Аналогично в группе больных с диплоидными опухолями безрецидивная выживаемость выше ($p = 0,002$) при низком содержании числа клеток в S-фазе: 5 лет живы $74,7 \pm 10,1\%$ больных. При содержании клеток в S-фазе 7% и более все больные умерли в течение трех лет от прогрессирования заболевания. Выявлено, что при увеличении стадии РШМ увеличивалась пролиферативная активность клеток среди анеуплоидных опухолей, что характеризует агрессивность течения заболевания. Безрецидивная выживаемость оказалась хуже с увеличением исходных показателей индекса пролиферации — ИП ($p = 0,01$). У больных РШМ при III—IV стадиях в возрасте менее 49 лет основными прогностическими факторами являются: низкодифференцированный плоскоклеточный рак, высокая пролиферативная активность опухоли (при ИП от 15 до 20%), ИДНК в пределах 1,1—1,84 и более. У пациенток старше 49 лет пролиферативная активность более 20% и ИДНК 0,6—0,8. У данной категории пациенток целесообразно проведение химиолучевой терапии. Такие независимые факторы прогноза, как плоидность и количество клеток в S-фазе клеточного цикла, следует рассматривать как независимые прогностические критерии у больных при II стадии РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, лазерная ДНК-проточная цитофлюорометрия, лучевая терапия, прогноз.

THE DATA OF DNA- FLOW CYTOMETRY IN PROGNOSIS OF CERVIX CANCER

O.A. Kravets, V.N. Bogatyrev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation