

Теоретические предпосылки и результаты удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным раком молочной железы IV стадии

Е.В. Чернова, Е.В. Артамонова, В.А. Хайленко, Д.В. Комов

НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Валерьевна Чернова bristols@list.ru

Лечение больных первично-диссеминированным раком молочной железы (ПДРМЖ) основано на лекарственной и лучевой терапии. Удаление первичной опухоли обычно не рекомендуется. Показанием к операции является борьба с местными осложнениями. Однако за последние годы опубликован ряд исследований, свидетельствующих об обоснованности хирургического лечения. В статье представлены биологические аспекты метастазирования и результаты удаления первичной опухоли у больных ПДРМЖ с исходным статусом ECOG 0-1.

Ключевые слова: молочная железа, диссеминированный рак, хирургия

Theoretical prerequisites and results of removal of primary tumor in patients with first detected stage IV breast cancer

Ye. V. Chernova, E. V. Artamonova, V. A. Khailenko, D. V. Komov

Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The treatment of patients with primarily disseminated breast cancer (PDBC) is based on chemo- and radiotherapy. Removal of primary tumor is not usually recommended. The goal of surgery is to prevent local complications. However, in recent years, there have been reports of a number of trials suggesting that surgical treatment is warranted. The paper presents the biological aspects of metastasis and the results of removing a primary tumor in PDBC patients with ECOG 0-1.

Key words: breast, disseminated cancer, surgery

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в Российской Федерации и других развитых странах. В России в 2009 г. РМЖ впервые был обнаружен у 54 315 женщин, из них у 10 % больных диагностирована IV стадия заболевания [1]. Частота впервые выявленного РМЖ IV стадии в США достигает 4 %, а в странах Европейского союза — около 6 %. С учетом масштабности распространения заболевания эта проблема имеет высокую социальную и клиническую значимость.

Единого стандарта лечения больных первично-диссеминированным РМЖ (ПДРМЖ) не существует. К сожалению, ПДРМЖ является неизлечимым заболеванием, поэтому основная задача его терапии заключается в максимальном продлении жизни и улучшении ее качества [2-4]. Приоритет при планировании специальной терапии у больных РМЖ IV стадии, несомненно, принадлежит системному лечению (химиотерапия — ХТ, гормонотерапия — ГТ, в определенных случаях использование таргетных препаратов [4-17]), которое может быть дополнено локальными методами. Лучевая терапия (ЛТ) успешно применяется как составная часть паллиативного лечения [7-14]

при метастазах в кожу, регионарные лимфатические узлы (ЛУ), кости, легкие, головной мозг [16], глазницу [5]. Больным с IV стадией РМЖ на момент постановки диагноза удаление первичной опухоли обычно не рекомендуется. Ранее считалось, что это может стимулировать рост отдаленных метастазов [17-23] и не приводит к увеличению выживаемости [24]. Тем не менее в некоторых случаях хирурги-онкологи выполняют санационные операции больным ПДРМЖ, что, конечно же, носит паллиативный характер [25-29]. Показаниями к удалению первичного очага являются борьба с местными осложнениями (кровотечение, распад опухоли и др.) [24, 30-32] и локальный контроль первичной опухоли. Однако в последнее десятилетие в научной литературе стали появляться статьи, свидетельствующие об обоснованности хирургического лечения этой категории пациенток. Наш обзор посвящен теоретическим предпосылкам и практическим результатам удаления первичной опухоли у больных ПДРМЖ.

Биологические аспекты метастазирования РМЖ

Процесс метастазирования злокачественных опухолей сложен и до конца не изучен. В его основе лежат свойства самих опухолевых клеток, их взаимодействие

друг с другом, а также с лимфатической, кровеносной и иммунной системами [33].

В первой половине XX в. существовало 3 теории развития метастазов при РМЖ. Согласно первой теории, известной как теория Холстеда, РМЖ — это локальная болезнь, и опухолевые клетки, отделяясь от первичного очага, следуют в подмышечные ЛУ и только потом в другие органы [34]. Эта теория оправдывает агрессивность местного лечения первичной опухоли молочной железы и регионарных ЛУ [34]. Вторая, теория Фишера, утверждает, что РМЖ является системным заболеванием, и опухоль метастазирует уже до постановки диагноза, что оправдывает агрессивную системную терапию, нацеленную на элиминацию микрометастазов. Локальная терапия, согласно этой теории, не оказывает существенного влияния на общую выживаемость [34]. Третья теория, описанная как теория Спектрума, в основном представляет совокупность первых двух теорий и предполагает, что ко времени постановки диагноза точный момент метастазирования опухоли неизвестен. Это свидетельствует о важности проведения локорегионарного и системного лечения на протяжении всего периода наблюдения больного [34].

Однако в современной онкологии появляются новые молекулярно-основанные гипотезы относительно развития метастазов РМЖ [35]. Так, J.E. Lang и G.V. Babiera сообщают о 3 новых гипотезах [36]. Первая, известная как модель параллельного развития, предполагает, что циркулирующие опухолевые клетки обнаруживаются почти с самого начала канцерогенеза и существуют автономно от первичной опухоли. Эта теория оправдывает хирургическое лечение больных РМЖ IV стадии с интактной первичной опухолью и минимальным количеством метастазов.

Согласно второй модели, основанной на профиле генной экспрессии первичной опухоли, способность к метастазированию является генетически предопределенным признаком, который проявляется достаточно рано при развитии опухоли. Метастатический потенциал опухолевых клеток зависит от «микроокружения». Эта модель оправдывает локальное и системное лечение, нацеленное на элиминацию циркулирующих опухолевых клеток [36].

Третья гипотеза, описанная как модель стволовой клетки РМЖ, заключается в том, что способность к метастазированию имеют специализированные опухоль-инициирующие клетки, что оправдывает терапию, направленную на стволовые клеточные популяции в опухоли, в том числе хирургическое лечение первичного очага [36].

В литературе встречаются другие патофизиологические гипотезы, объясняющие преимущество удаления первичного очага. Одна из самых популярных — это гипотеза о том, что удаление первичного

очага приводит к уменьшению общей биологической массы опухоли. Некоторые авторы считают, что это, в свою очередь, может обуславливать увеличение чувствительности к ХТ [37]. В ряде исследований [38–41] показано, что количество метастатических очагов и число пораженных органов и систем коррелирует с выживаемостью пациенток. Следовательно, авторы сделали вывод о том, что общая биологическая масса опухоли влияет на выживаемость больных РМЖ [38–41]. Существует и другое мнение, согласно которому метастазирование рассматривается как непрерывный процесс. В этом случае радикальное удаление может приводить к ограничению дальнейшего распространения опухолевых клеток из первичного очага в другие органы и системы [37].

Вторая гипотеза, обосновывающая целесообразность удаления первичного очага при диссеминированной болезни, посвящена вопросу чувствительности опухоли к ХТ. Некоторые исследователи [38–40, 42] полагают, что удаление первичной опухоли может делать метастазы более чувствительными к ХТ за счет увеличения опухолевой васкуляризации. Также чувствительность к ХТ может повышаться по двум причинам: во-первых, при удалении некротизированной ткани и неваккуляризованных опухолевых очагов, которые, как правило, менее чувствительны к ХТ и ЛТ, а во-вторых, элиминация стволовых опухолевых клеток из первичной опухоли может ограничивать появление химиорезистентных клеточных популяций.

Согласно третьей гипотезе, удаление первичной опухоли способствует реактивации иммунной системы и улучшению соматического статуса [42]. Действительно, некоторые опухоли, в том числе РМЖ, способны индуцировать иммуносупрессию и за счет секреции опухолевыми клетками цитокинов влиять на прогрессирование болезни [42]. В исследовании M.J. Campbell et al. [43] при сравнении образцов периферической крови больных и здоровых женщин оказалось, что у пациенток с РМЖ количество CD4+ и CD8+ Т-клеточных популяций, продуцирующих цитокины 1-го и 2-го типов, снижено. Авторы также сообщают о том, что существует взаимосвязь между числом микрометастазов (циркулирующие эпителиальные клетки в костном мозге) и степенью иммуносупрессии [43]. E.A. Danna et al. [44] на мышиной модели продемонстрировали, что удаление первичной опухоли приводит к реактивации иммунной системы даже при наличии отдаленных метастазов. Исследователи сделали вывод о том, что уменьшение общей биологической массы опухоли увеличивает эффективность иммунотерапии и тем самым оправдывает хирургическое лечение больных ПДРМЖ [44]. Этот механизм доказан в исследовании SWOG (the South Western Oncology Group). Авторы изучили влияние операции на выживаемость больных раком почки

IV стадии, которые получали терапию интерлейкином. В проведенном исследовании было доказано, что нефрэктомия увеличивает среднюю выживаемость пациентов этой категории с 8 до 11 мес по сравнению с выживаемостью неоперированных больных [44]. Аналогичные данные получены и в исследовании по раку желудка [45].

Возможным аргументом против удаления первичного очага выступает теория опухолевой «спячки». Согласно этой гипотезе удаление первичного очага вызывает пролиферацию клеток в метастазах [34]. В исследовании J. Folkman et al. [21] сообщается о том, что первичная опухоль синтезирует белковые факторы, которые ограничивают рост отдаленных метастазов. Следовательно, при удалении первичного очага наблюдается их пролиферация [21]. Кроме того, в ответ на хирургическое вмешательство происходят индукция ангиогенеза, редукция апоптоза и выделение факторов роста (таких как трансформирующий фактор роста β). Однако эта гипотеза в клинических исследованиях не доказана [36].

Несмотря на многообразие гипотез о метастазировании, недавно в научной литературе была опубликована новая концепция развития опухолей [46]. Эти данные ставят под сомнение односторонность процесса, в ходе которого клетки, покидающие первичную опухоль (циркулирующие опухолевые клетки — ЦОК), дают начало регионарным и отдаленным метастазам. Экспериментальным методом было доказано, что ЦОК могут возвращаться, чтобы колонизировать первичную опухоль и стимулировать ее рост. Набор генов в опухолевых клетках, необходимый для метастазирования, является органоспецифичным. При инфильтрации и росте в регионарных ЛУ и отдаленных органах ЦОК сталкиваются с такими барьерами, как плотный слой эндотелия в капиллярах и «непривычное микроокружение». При возвращении в первичную опухоль ЦОК попадают в высокопроницаемые новообразованные сосуды и «знакомое микроокружение». Выделяемые опухолью интерлейкины-6 и -8 привлекают ЦОК, которые в свою очередь экспрессируют матриксную металлопротеиназу-1, коллагеназу-1 и фасцин-1. Эти молекулы взаимодействуют с хемокиновым лигандом-1, в результате чего ускоряются рост опухоли, ангиогенез и миграция миелоидных клеток в строму. Исследователи сделали вывод о том, что крупные опухоли могут не только быть источником отдаленных метастазов, но и являться результатом самообсеменения [46]. Следовательно, гипотеза о самообсеменении первичной опухоли оправдывает ее радикальное удаление.

Таким образом, понимание механизма метастазирования РМЖ позволяет углубить наши знания о биологии опухоли и выработать определенную концепцию лечения пациенток с первично-диссеминиро-

ванной формой заболевания. Если предположить, что удаление первичного очага оказывает положительное влияние на выживаемость больных, как, например, было продемонстрировано и доказано в исследовании SWOG [44], то можно улучшить отдаленные результаты лечения пациенток с ПДРМЖ.

Результаты исследований по удалению первичной опухоли у больных ПДРМЖ

Под понятием ПДРМЖ подразумевается впервые выявленный РМЖ с наличием отдаленных метастазов, которые развиваются путем распространения опухолевых клеток по кровеносным и лимфатическим сосудам из первичного очага, локализованного в молочной железе. Наиболее часто РМЖ метастазирует в печень, кости, легкие, головной мозг [47, 48]. Клиническая оценка состояния (определение статуса ECOG) и распространенности процесса имеет важнейшее значение при выборе метода лечения метастатического РМЖ. Большинство исследователей считают, что лечение первично-диссеминированной формы болезни основывается на системной терапии, направленной на уменьшение или исчезновение отдаленных метастазов. Такой подход призван контролировать первичную опухоль в течение всей оставшейся жизни больных, и локальное лечение первичного очага нежелательно [31]. Напротив, другие авторы утверждают, что удаление первичной опухоли совместно с системным лечением улучшает общую выживаемость больных. Существующую концепцию необходимо пересмотреть, потому что увеличение выживаемости пациенток с IV стадией заболевания, тенденция к уменьшению отдаленных метастазов на фоне эффективного первичного лечения больных и накопленные данные свидетельствуют о том, что локальные методы лечения (хирургическое и ЛТ) первичной опухоли могут быть вполне оправданными. Таким образом, вопрос относительно удаления первичной опухоли у больных ПДРМЖ до сих пор остается нерешенным.

В зарубежной литературе проблема хирургического лечения первичной опухоли при ПДРМЖ изучалась в 13 ретроспективных исследованиях [32, 36, 49–59], одна работа была посвящена использованию ЛТ на первичный очаг [60]. В этих исследованиях использовались базы данных разных клиник: база госпитального регистра США (the National Cancer Database of the American College of Surgeons) [52], the Surveillance Epidemiology and End-Results (SEER) database of the National Cancer Institute [54], 2 популяционных европейских опухолевых регистра [32, 49], 7 больших раковых центров США [36, 55–57, 59] и 1 французский региональный раковый центр [60].

Во всех этих исследованиях [32, 49, 52, 54–56, 58] сообщается об увеличении медианы выживаемости с 12,6–28,3 мес для неоперированных пациенток

до 25–42 мес для женщин, которым было выполнено удаление первичного очага [61], в некоторых — об увеличении 3- [52] и 5-летней [32, 49] выживаемости.

J. Ruiterkamp et al. [32] в ретроспективном исследовании изучили истории болезней 728 пациенток. Медиана выживаемости составила 31 мес для оперированных больных и 14 мес для не оперированных. Пятилетняя выживаемость женщин, подвергшихся удалению первичной опухоли, достигла 24,5 % и была выше, чем у неоперированных пациенток (13 %, $p < 0,0001$); относительный риск (ОР) смерти — 0,62 (95 % доверительный интервал — ДИ 0,51–0,76). При нормализации распределения больных по возрасту, времени, в течение которого был диагностирован ПДРМЖ, количеству метастазов и различных видов лечения удаление первичной опухоли является независимым прогностическим фактором.

Однако в исследовании, проведенном в MD Anderson Cancer Center [56], сообщается о том, что достоверного увеличения общей выживаемости в хирургической группе пациенток не обнаружено. Тем не менее при анализе выживаемости без прогрессирования в той же группе были получены достоверные данные в пользу ее увеличения [56]. В хирургическую группу G.V. Babiera et al. вошли больные РМЖ IV стадии, впервые диагностированным или выявленным в течение 3 мес после первичного хирургического лечения, пациентки, подвергшиеся удалению первичной опухоли и метастатических поражений на любом этапе их лечения, а также все больные, получившие ХТ, эндокринотерапию и таргетную терапию (герцептин). Исследование включало 244 женщины при средней продолжительности наблюдения 31 мес. Размер опухоли, локализация метастазов, применение ХТ, статус эстрогеновых рецепторов и использование хирургического метода лечения первичной опухоли являются независимыми и достоверно прогностическими факторами для увеличения времени до прогрессирования. ОР смерти для хирургического лечения составил 0,5 (95 % ДИ 0,4–0,8) [53, 56].

Некоторые исследователи считают, что удалять первичный очаг не следует и что такая тактика лечения не способствует увеличению выживаемости больных. Так, в Virginia Commonwealth University A.M. Leung et al. [57] проанализировали истории болезней 157 пациенток, страдающих РМЖ IV стадии, в период с 1990 по 2000 г. Все больные были разделены на группы в зависимости от лечения: ГТ, ХТ, ЛТ, хирургическое лечение и сочетание нескольких методов. Медиана выживаемости 52 (33 %) пациенток с РМЖ IV стадии, которым было выполнено удаление первичной опухоли, составила 25 мес, а у 105 (67 %) больных, не подвергавшихся хирургическому лечению, — 13 мес ($\log\text{-rank } p = 0,06$). Среди пациенток, получивших ХТ, 37 женщин только с ХТ имели медиану выжива-

емости 21 мес по сравнению с 40 мес у 14 больных, которым были проведены ХТ и ЛТ, и 22 мес у 33 пациенток, перенесших ХТ и хирургическое лечение. Эти различия были недостоверны ($\log\text{-rank } p = 0,36$), возможно, из-за небольшого числа больных в сравниваемых группах. Многофакторный анализ показал, что единственным фактором, связанным с увеличением выживаемости, для всех групп больных является ХТ ($p = 0,02$), а не локорегионарное лечение [57]. Полученные данные авторы интерпретировали так, что связь между хирургическим лечением и увеличением выживаемости — результат определенной выборки пациентов, требующий дальнейшего изучения. Кроме того, в исследовании отсутствует анализ результатов лечения в зависимости от краев резекции, что может иметь большое значение.

Так, в 2 исследованиях [49, 52], в которых анализировали статус краев резекции, преимущество хирургического лечения было объяснено наличием «негативных» краев резекции. Авторы показали, что локальная терапия является ценным и значимым методом лечения даже при наличии отдаленных метастазов. Первое исследование было проведено на основании данных National Cancer Database (NCDB) of the American College of Surgeons в период с 1990 по 1993 г. S.A. Khan et al. [52]. Исследователи сообщают об увеличении 3-летней выживаемости больных, которым было выполнено удаление первичной опухоли, по сравнению с таковой у неоперированных пациенток [52, 53]. Трехлетняя выживаемость больных, подвергшихся хирургическому лечению и системной терапии (1-я группа), при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции достигла 35 %, а при их наличии — 26 % ($p < 0,0001$). В группе пациенток, получивших только системную терапию (2-я группа), 3-летняя выживаемость равнялась 17,3 % ($p < 0,0001$) [51]. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что общая выживаемость зависела от состояния краев резекции, а не от типа оперативного вмешательства (резекция либо мастэктомия) [51–53]. Данное исследование также продемонстрировало, что такие характеристики, как число метастазов, их локализация и объем хирургического вмешательства на первичной опухоли, являются важными независимыми факторами прогноза. Радикальное удаление первичного очага снижает риск возникновения летального исхода от РМЖ на 40 %; соотношение ОР смерти — 0,61 (95 % ДИ 0,58–0,65) [51–53].

Другое исследование, в котором также был проанализирован статус краев резекции, выполнено E. Rapiti et al. [49] при использовании данных GCR (Geneva Cancer Registry). В нем изучалась выживаемость 300 больных ПДРМЖ в период с 1977 по 1996 г. Пятилетняя выживаемость достигла 27 % для женщин, которые подверглись хирургическому вмешательству

с чистыми краями резекции, 16 % — для оперированных пациенток с опухолевыми клетками по краям резекции и 12 % — для тех, у кого статус краев был неизвестен ($p = 0,0002$). Общая выживаемость пациенток, у которых в краях резекции были обнаружены опухолевые клетки, не отличается от выживаемости больных, которым удаление первичного очага не выполнялось. Те же исследователи при помощи многомерной модели Кокса продемонстрировали, что удаление первичной опухоли молочной железы с негативными краями резекции на 40 % снижает риск смерти от РМЖ по сравнению с таковым у неоперированных пациенток — ОР 0,6 (95 % ДИ 0,4–1,0; $p = 0,0485$) [49]. Также E. Rapiti et al. оценили влияние локализации метастазов на выживаемость больных. При сравнении больных с поражением костей и поражением других органов оказалось, что удаление первичного очага снижает риск смерти во всех подгруппах пациенток независимо от локализации метастазов. В стратифицированном анализе эффект был очевидным только у женщин с метастазами в кости: ОР для этих больных составил 0,2 (95 % ДИ 0,1–0,4; $p = 0,001$), у пациенток с метастазами в другие области — 0,7 (95 % ДИ 0,4–1,2) [49, 53]. Таким образом, радикальное хирургическое удаление первичной опухоли способствует увеличению общей выживаемости у больных ПДРМЖ, особенно у пациенток с метастазами в кости [49].

Аналогичный вывод сделали R.C. Fields et al. [58] из Вашингтонского Университета. Исследователи изучили влияние локализации метастазов на выживаемость 409 больных ПДРМЖ в период с 1996 по 2005 г. Из них 187 пациенток подверглись хирургическому лечению, а 222 — нет. При нормализации распределения больных по возрасту, соматическому статусу, размеру опухоли, гистологии, локализации метастатических очагов оказалось, что медиана выживаемости пациенток, которым выполнили удаление первичной опухоли, была больше, чем у женщин, не подвергнутых операции: 31,9 мес по сравнению с 15,4 мес, $p < 0,0001$; ОР 0,53 (95 % ДИ 0,42–0,67) [58]. Независимо от того, была ли выполнена операция или нет, у всех пациенток было отмечено, что локализация метастазов также достоверно влияет на выживаемость. У больных РМЖ только с метастазами в кости риск смерти оказался меньше (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,58–0,98) по сравнению с таковым в других группах, а самый высокий риск смерти был зарегистрирован в группе пациенток с висцеральными метастазами (ОР 4,57; 95 % ДИ 2,20–9,49) [58].

Таким образом, локализация метастазов имеет большое значение в выборе тактики лечения, что также подтверждено B. Cadu et al. [50]. Исследователи проанализировали оптимальную последовательность системного и локального лечения у 808 женщин, страдающих РМЖ IV стадии. Лучшие показатели общей

выживаемости были достигнуты у пациенток с метастазами в кости, получивших ХТ на I этапе, по сравнению с показателями больных, у которых системное лечение было начато после операции [50]. С нашей точки зрения, проведение ХТ на I этапе может привести к выявлению химиорезистентных форм болезни, и эти случаи в силу неблагоприятного прогноза заболевания не нуждаются в хирургическом лечении.

Большинство исследователей считают, что в хирургической группе преобладают пациентки с заведомо благоприятными характеристиками опухоли и течения болезни, что может оказывать влияние на прогноз и выбор тактики лечения. Почти все авторы на основании многофакторного анализа сообщают о том, что больные, которым было выполнено удаление первичного очага, достоверно моложе тех женщин, которые не подверглись хирургическому вмешательству [32, 49, 52, 54, 56, 58].

Только в одном исследовании, проведенном в Baylor College of Medicine (Houston), D.K. Blanchard et al. [55] отметили, что пациентки, которым удалили первичную опухоль, наоборот, были старше неоперированных больных. Из 16 401 пациентки у 807 был диагностирован РМЖ IV стадии, из них в 242 (61,3 %) случаях выполнено удаление первичной опухоли, 153 (38,7 %) больным хирургическое вмешательство не проводилось [55]. Медиана выживаемости пациенток, подвергшихся удалению первичной опухоли, составила 27,1 мес по сравнению с 16,8 мес у больных, не получавших хирургического лечения ($p < 0,0001$). В многофакторном анализе было доказано, что хирургическое вмешательство является независимым фактором, связанным с увеличением выживаемости ($p = 0,006$). Таким образом, пациентки с IV стадией РМЖ, которым было выполнено удаление первичной опухоли, имеют более благоприятный прогноз заболевания [53, 55]. Кроме того, авторы сообщают о том, что женщины, подвергшиеся хирургическому лечению, были значительно старше остальных, принадлежали к европеоидной расе, имели малые размеры первичной опухоли, меньшее число метастазов, реже — висцеральные метастазы и чаще — положительный рецепторный статус [55].

Влияние рецепторного статуса опухоли на выживаемость больных, перенесших удаление первичного очага, также было изучено J. Gnerlich et al. [54] на основании данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) в период с 1988 по 2003 г. В исследование вошли 9734 больные РМЖ IV стадии. В результате пациентки, которым было выполнено удаление первичной опухоли, прожили на 11–17 мес больше, чем неоперированные больные. Медиана выживаемости была больше у оперированных женщин — 36 мес, чем у неоперированных — 21 мес ($p < 0,001$). Смертность пациенток, перенесших удаление первичного очага

в течение периода исследования, была ниже, чем смертность больных, не подвергшихся операции. Необработанный показатель ОР в хирургической группе был 0,57 (95 % ДИ 0,55–0,60), выверенные показатели риска варьировали от 0,55 до 0,63 [53, 54].

В исследовании J. Ruterkamp et al. [32] установлено, что у женщин, которым удалили первичную опухоль, чаще регистрируется относительно удовлетворительное самочувствие и реже наблюдается выраженная сопутствующая патология, чем у пациенток, не подвергшихся операции.

Отечественные исследователи также пытались проанализировать результаты удаления первичной опухоли у больных ПДРМЖ. В небольшом исследовании Н.Н. Осмоловская [62] оценила показатели 5-летней выживаемости у 21 пациентки с распадающимися первичными опухолями РМЖ. В результате в группе проведения операции перед системным лечением на протяжении 5 лет живы 12 (57 %) больных, при операции после системной терапии — 5 (24 %) и без оперативного лечения — 4 (19 %) пациентки. Таким образом, автор косвенно подтверждает пользу добавления санационных операций к системному лечению у этой категории больных [62].

М.С. Ратиани [63] проанализировал результаты лечения 96 случаев ПДРМЖ. В группе из 47 (48,9 %) больных наряду с консервативными методами противоопухолевой терапии были использованы различные виды мастэктомий, а в контрольной группе из 49 (51,1 %) пациенток хирургическое вмешательство не проводилось. Трехлетняя выживаемость в случае выполнения операции составила 33,3 %, а в группе без хирургического лечения ни одна больная не пережила 3-летний срок. Автор делает вывод, что наличие первичной опухоли может повышать риск дальнейшего метастазирования и что хирургическое удаление первичной опухоли способствует достоверному улучшению прогноза у пациенток с IV стадией заболевания. Одиночное метастатическое поражение костного скелета, не выходящее за рамки одного поля облучения, создает благоприятные условия для операции [63].

Многие авторы [16, 64–66] рекомендуют использовать комплексные методы лечения больных РМЖ IV стадии, что приводит к увеличению общей выживаемости. В исследовании Н.А. Комчатовой [64] сообщается, что при включении мастэктомии в план комплексного лечения больных первичным РМЖ с метастазами в кости 1/3 пациенток прожили более 4 лет, единичные больные — 5–6 лет. Большинство женщин, которым мастэктомия не была выполнена, умерли в течение первых 2 лет, и лишь 1 пациентка прожила 3 года.

В другом исследовании [16] описано, что из 13 больных РМЖ с метастазами в кости, получивших комплексное лечение (в том числе мастэктомию),

в 5 (38,5 %) случаях наблюдался объективный эффект и в 7 (53,8 %) — субъективный. Для группы пациенток, не подвергавшихся операции, объективный и субъективный эффекты лечения зарегистрированы в 45,4 и 18,1 % случаев соответственно. «Эти данные... подтверждают мнение о том, что при метастазах в костях и не удаленной опухоли в молочной железе показана комплексная терапия. Показания к мастэктомии следует строго индивидуализировать исходя из местного распространения опухоли, распространенности метастатического процесса в костях, возраста больной, общего состояния, сопутствующих заболеваний» [16].

Таким образом, во всех исследованиях [16, 32, 49, 52, 54–56, 58, 62–66] авторы проанализировали влияние множества параметров на показатели выживаемости больных ПДРМЖ, а также попытались установить факторы прогноза на основании доступных ретроспективных данных [49, 52–55]. К сожалению, этот вопрос не может быть окончательно решен без возникновения системной ошибки в результате рандомизации больных по комбинации системного и локального лечения первичной опухоли по сравнению с только системной терапией, а также обоснованностью и последовательностью этапов лечения, которые могут быть учтены только в проспективном исследовании.

В настоящее время подобные исследования уже проводятся в Индии и Турции. В индийском исследовании используется 6 циклов предоперационной антрациклинсодержащей ХТ, после которой следует рандомизация больных по локальному лечению первичной опухоли или ее отсутствию, с планируемым набором 350 пациенток [67]. Исследование, проводимое А. Soran et al. [68] в Турции, не включает предоперационную системную терапию, рандомизация 270 больных осуществляется по локорегионарному лечению (хирургическое + ЛТ) по сравнению с системной терапией, проводимой после постановки диагноза ПДРМЖ.

Мы считаем, что целесообразность удаления первичной опухоли должна рассматриваться отдельно в каждом конкретном случае. Необходим тщательный отбор пациенток, которым планируется выполнение оперативного вмешательства. Выбор тактики предстоящего лечения зависит от многих факторов, включающих статус ECOG (European Cooperative Oncology Group) 0–1, локализацию и количество отдаленных метастазов, степень местного распространения опухолевого процесса. При выполнении операции больной первичным РМЖ IV стадии учитываются технические возможности удаления первичного очага (преимущественно узловые формы), и, конечно же, предполагается хороший прогноз жизни пациентки. Выбор индивидуальной лечебной тактики определяется консилиумом в составе химиотерапевта, лучевого терапевта и хирурга. Подобный подход к лечению применяется в ряде клиник Северной Америки и Ев-

ропы, о чем свидетельствуют 13 опубликованных зарубежных ретроспективных исследований.

Заключение

Лечение больных ПДРМЖ является чрезвычайно сложной и нерешенной проблемой современной онкологии. За последние годы было сформировано мнение о целесообразности удаления первичной опухоли у определенных категорий пациенток с первично-диссеминированной формой болезни. Исследования, включающие многофакторный анализ, показали, что такое лечение оправдано при маленьком размере первичного очага [32, 49, 54–56, 58], небольшом количестве пораженных органов [32, 49, 55, 56], метастазах в кости [48, 49, 57], положительном рецепторном статусе, хорошем ответе на ХТ [50]. В отличие от них мнение в отношении возраста пациенток оказалось противоречивым.

Кроме того, важным фактором является чистота краев резекции [49, 52].

Таким образом, за последние десятилетия открыты и изучены многочисленные клинические, морфологические и молекулярно-биологические факторы, влияющие на течение и прогноз заболевания. Благодаря широкому использованию на современном этапе развития медицины и фармакологии различных комбинаций химиопрепаратов, ГТ, таргетных препаратов, а также ЛТ в клинической практике удалось оказать существенное влияние на течение болезни и улучшить качество жизни больных. Тем не менее результаты лечения ПДРМЖ остаются малоудовлетворительными. В настоящее время интенсивно разрабатываются альтернативные подходы к лечению РМЖ. В данной статье нами были отражены важность и значимость удаления первичной опухоли у больных ПДРМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3):172.
2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб.: Грифон, 1997. С. 32–4.
3. Абашин С.Ю. Системная лекарственная терапия больных первичным раком молочной железы (достижения, подходы, рекомендации). В кн.: Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. Под ред. В.П. Летягина. М.: Миклош, 2004.
4. Тюляндин С.А. Рак молочной железы. В кн.: Лечение диссеминированного рака молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: Изд-во РАМН, 2005. С. 333, 348–9.
5. Бокс Б., Рассел К. Рак молочной железы. В кн.: Онкология. Под ред. Д. Касчиато. М.: Практика, 2008. С. 351–2.
6. Петерсон Б.Е. Опухоли органов грудной полости и молочной железы. Онкология. М.: Медицина, 1980.
7. Лебоуиц П.Ф., Зуевски А. Рак молочной железы. В кн.: Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. Под ред. М.М. Боядзис, П.Ф. Лебоуиц, Д.Н. Фрейм, Т. Фоджо. М.: Практическая медицина, 2009.
8. Летягин В.П., Непесов А.К. Современные подходы к лечению рака молочной железы. Ашхабад: Ылым, 1992.
9. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Под ред. С.А. Тюляндина, Н.И. Переводчиковой, Д.А. Носова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007.
10. Пак Д.Д. Рак молочной железы. В кн.: Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 308–9.
11. Соухами Р., Тобайас Дж. Рак и его лечение. М.: Бином, 2009.
12. Чистяков С.С., Манзюк Л.В., Юрьева Т.В. Рак молочной железы. В кн.: Онкология для практикующих врачей. Под ред. С.С. Чистякова. М.: Авторская академия, 2009.
13. Щепотин И.Б. Алгоритмы современной онкологии. Киев: Книга плюс, 2006.
14. Bernard-Marty C., Cardoso F., Piccart M.J. Fact and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. Oncologist 2004;9:617–32.
15. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Под ред. С.А. Тюляндина, Н.И. Переводчиковой, Д.А. Носова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. С. 8, 19.
16. Трапезников Н.Н., Летягин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочной железы. М.: Медицина, 1989. С. 53, 69, 133–8.
17. Kaufmann M., Henderson I.C., Enghofer E. Therapeutic management of metastatic breast cancer. Consensus Development in Cancer Therapy. Berlin; NY: de Gruyter, 1989. P. 67–8, 71, 77–8, 84.
18. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. Lancet Oncol 2003;4:760–8.
19. Baum M., Demicheli 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;41:508–15.
20. O'Reilly M.S., Holmgren L., Shing Y. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell 1994;79:315–28.
21. Folkman J. Proceedings: tumor angiogenesis factor. Cancer Res 1974;34:2109–13.
22. 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.
23. 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.
24. National Health and Medical Research Council: Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer. Prepared by the Source National Breast Cancer Centre Advanced Breast Cancer Working Group, 2001.
25. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. М.: МИА, 2007. С. 126–48.
26. Чен У.И. Лечение рака молочной железы. В кн.: Рак молочной железы. Под ред. У.И. Чен, Э. Уордли. М.: РидЭлсивер, 2009.
27. Летягин В.П. Злокачественные образования молочной железы у женщин и мужчин. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей. Под ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. М.: РЛС, 2005.

28. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К. Рак молочной железы. В кн.: Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 648–76.
29. Орлова Р.В., Моисеенко В.М., Гафтон Г.И. Роль санитарных операций в комплексном лечении диссеминированного рака молочной железы. *Вопр онкол* 2007;53(5):525.
30. Щепотин И.Б., Чешук В.Е., Аникусько Н.Ф. и др. Роль и место хирургического лечения в комплексной терапии первично-метастатического рака грудной железы. *Клин онкол* 2011;3(3). www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Health-Professional/page8
31. Perez C.B., Khan S.A. Local therapy for the primary breast tumor in women with metastatic disease. *Clin Advanc Hematol Oncol* 2011;9(2):112–9.
32. 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;120:9–16.
33. Важенин А.В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития. М.: ПАМН, 2003.
34. Steyaert A., Smeets A., Cadron I. et al. The role of surgery in the management of metastatic breast cancer? *Belg J Med Oncol* 2009;3(5):184–90.
35. Бжадуг О.Б. Иммунологическая характеристика и клиническое значение опухолевых клеток, циркулирующих в периферической крови больных распространенным раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
36. Lang J.E., Babiera G.V. Locoregional resection in stage IV breast cancer: tumor biology, molecular and clinical perspectives. *Surg Clin North Am* 2007;87(2):527–38.
37. Fehm T., Sagalowsky A., Clifford E. et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. *Clin Cancer Res* 2002;8:2073–84.
38. 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;9:2153–61.
39. Hortobagyi G.N., Smith T.L., Legha S.S. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:776–86.
40. 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;46:2380–8.
41. 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;22:1059–65.
42. Caras I., Grigorescu A., Stavaru C. et al. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:1146–52.
43. Campbell M.J., Scott J., Maecker H.T. et al. Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:163–71.
44. 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;64(6):2205–11.
45. Hallissey M.T., Allum W.H., Roginski C. et al. Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer* 1988;62(2):440–4.
46. 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, 191–213.
47. Breast cancer. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2011. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
48. Stephan P. Metastatic breast cancer. Statistics. Diagnosis. Treatment. Options. About com Health's Disease and Condition. Breast cancer. Expert Answers to Common Questions — Dr. William Gradishar, 2007. http://breastcancer.about.com/od/types/a/mets_bc_gradish.htm
49. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G. Полное удаление первичной опухоли улучшает выживаемость при метастатическом раке молочной железы. *J Clin Oncol* 2007;1(1):26–32.
50. 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;15(12):3384–95.
51. 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;24(18):2694–6.
52. Khan S.A., Stewart A.K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4):620–7; *Curr Surg* 2004;61(3):251–5.
53. Khan S.A. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? *Oncology (Williston Park)* 2007;21(8):924–31.
54. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D. et al. 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.
55. 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;247(5):732–40.
56. Babiera G.V., 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;13(7):776–82.
57. 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;1–6.
58. Fields R.C., Jeffe D.B., 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;14(12):3345–51.
59. 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;115:7–12.
60. Le Scodan R., Stevens D., Brain E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: Survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(13):1375–81.
61. Ly B.H., Nguyen N.P., Vinh-Hung V. Locoregional treatment in metastatic breast cancer patients: Is there a survival benefit? *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:537–45.
62. Осмоловская Н.Н. Хирургия рака молочной железы. М.: ЭГСИ, 2004. С. 116–7.
63. Ратиани М.С. Обоснование адекватности и оценка эффективности современных методов лечения рака молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996.
64. Комчатова Н.А. Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986.
65. Мамаджанов З.К. Метастатический рак молочной железы (прогноз и результаты лечения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2007.
66. Карабаева Я.Б. Оптимизация методов лечения распространенных форм рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2009.
67. ClinicalTrials.gov. Assessing impact of loco-regional treatment on survival in metastatic breast cancer at presentation. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00193778>
68. Soran A., Ozbas S., Kelsey S.F. et al. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *Breast J* 2009;15:399–403.