

Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии»

А.А. Божок^{1,2}, Э.Э. Топузов^{1,3}, А.Д. Зикийходжаев^{1,4}, А.С. Сухотько^{1,4},
В.А. Хайленко^{1,5}, Ю.С. Шатова^{1,6}, Н.А. Климов^{1,3}, Р.М. Палтуев^{1,7}

¹Российское общество онкомамологов (РООМ);

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская, 68А;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁶ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

⁷ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Алла Александровна Божок allabozhok@mail.ru

У каждой 10-й больной раком молочной железы (РМЖ) в момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы. В статье представлены результаты анализа отдаленных результатов лечения 608 пациенток с первично-диссеминированным РМЖ по материалам 5 крупных онкологических центров. Установлено, что удаление первичной опухоли при впервые выявленном диссеминированном РМЖ увеличивает среднюю продолжительность жизни с 23 до 35 мес ($\log\text{-rank } p < 0,01$). Трехлетняя общая выживаемость увеличивается с 47 до 65 %, а 5-летняя — с 21 до 45 % ($\log\text{-rank } p = 0,001$). Наиболее эффективно оперативное лечение при метастатическом поражении костей, 1–2 метастазах в пределах 1 органа, наличии ответа на системное лечение, высокой экспрессии рецепторов эстрогенов/прогестерона, возможности достижения «чистых» краев резекции.

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

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24

Evaluation of the scientific results of the study entitled “Opportunities for surgical treatment of patients with stage IV breast cancer” performed by Russian Society of Oncomammologists (RSOM)

A.A. Bozhok^{1,2}, E.E. Topuzov^{1,3}, A.D. Zikiryakhodzhaev^{1,4}, A.S. Sukhot'ko^{1,4}, V.A. Khaylenko^{1,5}, Yu.S. Shatova^{1,6}, N.A. Klimov^{1,7}

¹Russian Society of Oncomammologists (RSOM);

²Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy-2 Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁴P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁶Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

⁷N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

In 11.5 % of breast cancer patients distant metastases are detected at diagnosis. The results of treatment of 608 patients of 5 Russian oncological centers are presented. Removal of the primary tumor in case of newly diagnosed advanced breast cancer increases the mean duration of life from 23 up to 35 months ($p < 0.01$). Three-year overall survival increases from 47 to 65 % and 5-year survival — from 21 to 45 % ($p = 0.001$). The most impressive effect of surgical treatment is observed in patients with bone metastases, 1–2 metastatic lesions in one anatomical region, with positive effect after systemic treatment, high expression estrogen/progesterone receptors, possibility of attaining free surgical margins.

Key words: breast cancer, disseminated breast cancer, surgical treatment

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему является одной из главных проблем клинической онкологии в связи с тем, что частота встречаемости этого заболевания остается самой высокой среди злокачественных опухолей у женщин во всем мире. В России РМЖ занимает 1-е место в структуре заболеваемости у женщин – 20,9 % в 2015 г. В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин наибольший удельный вес также принадлежит РМЖ – 16,7 % [1]. Заслуживает особого внимания тот факт, что именно злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес в возрастной группе 30–59 лет (27,1 %), что определяет крайне высокую социальную значимость этого заболевания. Заболеваемость РМЖ неуклонно растет, прирост стандартизованного показателя на 100 тыс. женского населения с 2005 по 2015 г. составил 21,39 %. По данным В.М. Мерабишвили [2], у значительного числа больных в России (11,5 %) РМЖ выявляется на IV стадии.

Несколько десятилетий 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 % [2–4]. Однако достижения в лечении метастатического РМЖ позволили существенно повлиять на течение заболевания, продлить жизнь и улучшить качество жизни больных [5]. В России отмечается некоторое снижение смертности от РМЖ – стандартизованный показатель на 100 тыс. женского населения за период с 2005 по 2015 г. снизился на 12,53 % [1]. В значительной степени это объясняется достижениями последних лет в лечении РМЖ. Теперь средняя продолжительность жизни больных составляет 51 мес, а 3- и 5-летняя общая выживаемость при некоторых формах (метастазирование в кости, мягкие ткани) достигает 61 и 40 % соответственно.

Существует множество публикаций, доказывающих целесообразность хирургического лечения определенной части больных метастатическим РМЖ. Свыше 25 % пациенток после такой терапии живут 15 лет и более [6–8]. На сегодняшний день нет четкого представления о значимости циторедуктивных операций при диссеминированном РМЖ. Наиболее дискуссионным вопросом являются критерии отбора больных для подобного лечения; 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 проанализированы результаты лечения 608 больных первично-распространенным РМЖ (ПРРМЖ) в период с 1990 по 2015 г. по дан-

ным 5 лечебных учреждений: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова ($n = 191$), МНИОИ им. П.А. Герцена ($n = 176$), РОНЦ им. Н.Н. Блохина ($n = 197$) и Ростовского научно-исследовательского онкологического института ($n = 44$). Средний период наблюдения составил 56 мес (наименьший – 34 мес в МНИОИ им. П.А. Герцена, наибольший – 118 мес в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова).

Исследуемую и контрольную группы формировали ретроспективно. В исследуемую группу включали больных ПРРМЖ, которым было выполнено удаление первичной опухоли и проводилась системная противоопухолевая терапия. Пациенткам контрольной группы проводили только системную противоопухолевую терапию. Группы формировали «методом пар», т. е. для каждой больной из исследуемой группы подбирали пациентку со схожими прогностическими характеристиками из контрольной группы. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова и РОНЦ им. Н.Н. Блохина группы формировали в соотношении 1:1, в МНИОИ им. П.А. Герцена и Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте – в соотношении 2:1 в пользу исследуемой группы. В итоге были сформированы группы, сопоставимые по локализации метастазов, их количеству, биологическим характеристикам опухоли (табл. 1).

Для оценки величины ответа опухоли на лечение использовали критерии эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST 1.1. Для микроскопической оценки степени и характера патоморфоза опухоли применяли классификацию Miller–Payne. Началом исследования была дата гистологического или цитологического подтверждения диагноза. Конец исследования – дата последнего визита больной или смерть от РМЖ. В качестве основного критерия оценки эффективности лечения в группах выбрана общая выживаемость, дополнительного критерия – выживаемость до прогрессирования.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0 (Stat Soft Inc.). Использована программа корреляционного однофакторного и многофакторного анализа. Выживаемость больных вычисляли по методу Каплана–Майера; оценивали 1-, 3-, 5-летнюю выживаемость. Учитывали только летальные исходы, обусловленные РМЖ. Для сравнения показателей выживаемости использовали критерий log-rank; для вычисления относительного риска летального исхода – модель пропорциональных рисков по Коксу, которая позволяет прогнозировать риск наступления события в течение определенного периода с учетом вклада каждого независимого фактора прогноза, исключая корреляцию между ними.

Таблица 1. Характеристики больных, включенных в исследование

Характеристика	Число больных, n (%)	
	Исследуемая группа (n = 321)	Контрольная группа (n = 287)
Средний возраст (M ± σ), лет	54,7 ± 0,6	53,5 ± 0,9
Репродуктивная функция:		
менопауза	202 (63)	169 (59)
репродуктивный возраст	119 (37)	118 (41)
Локализация отдаленных метастазов:		
кости	113 (35)	101 (35)
печень	64 (20)	46 (16)
мягкие ткани	35 (11)	34 (12)
легкие	64 (20)	60 (21)
множественное поражение	45 (14)	46 (16)
Число метастазов:		
3 очага и более в 1 органе	132 (41)	112 (39)
2 очага в 1 органе	26 (8)	43 (15)
1 очаг в 1 органе	164 (51)	132 (46)
Системное лечение до операции	230 (72)	–
Ответ на системное лечение*	138 (60) (до операции)	123 (43) (1-я линия)
Категория cT:		
T4a–d	170 (53)	118 (41)
T3	54 (17)	66 (23)
T2	71 (22)	66 (23)
T0–1	26 (8)	37 (13)
Категория cN:		
N3	86 (27)	69 (24)
N2	116 (36)	109 (38)
N1	90 (28)	86 (30)
N0	26 (8)	20 (7)
Nx	3 (1)	3 (1)
Степень дифференцировки опухоли:		
G ₁	26 (8)	32 (11)
G ₂	132 (41)	112 (39)
G ₃	115 (36)	100 (35)
нет данных	48 (15)	43 (15)
Биологический тип опухоли:		
PЭ ⁺ и/или PП ⁺ , HER-2 ⁻	138 (43)	118 (41)
PЭ ⁺ и/или PП ⁺ , HER-2 ⁺	45 (14)	40 (14)
PЭ ⁻ /PП ⁻ , HER-2 ⁻	77 (24)	66 (23)
PЭ ⁻ /PП ⁻ , HER-2 ⁺	22 (7)	23 (8)
нет данных	39 (12)	40 (14)
PЭ/PП:		
позитивные	169 (53)	145 (51)
негативные	129 (40)	120 (42)
HER-2/неу:		
гиперэкспрессия	67 (21)	63 (22)
отсутствие экспрессии	241 (75)	192 (67)
Таргетная терапия	24 (36)	21 (33)
Края резекции:		
«чистые»	138 (43)	–
рак	26 (8)	–
нет данных	157 (49)	–

Примечание. PЭ – рецепторы эстрогенов; PП – рецепторы прогестерона. *Ответ на системное лечение – частичный или полный регресс при проведении химиотерапии, то же и стабилизация более 6 мес при проведении эндокринотерапии.

Результаты

В исследуемую группу (хирургическое лечение и системная терапия) включена 321 больная, в контрольную (только системная противоопухолевая терапия) – 287 больных. Изучена 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования. На рис. 1 графически представлены отдаленные результаты лечения в обеих группах. Наибольшие потери, связанные с гибелью больных от прогрессирования заболевания, наблюдались в течение первых 3 лет наблюдения. Уже на 1-м году наблюдения зарегистрированы различия в показателях выживаемости между группами, с течением времени разрыв увеличивается. В группе, где была выполнена мастэктомия, 3-летний период пережили 65 % больных, в группе контроля лишь 47 %; 5-летняя выживаемость составила соответственно 45 и 21 % ($p < 0,001$). Медиана выживаемости в исследуемой группе была равна 35 мес, в контрольной – 23 мес ($p < 0,01$). Прогрессирование через 3 года в исследуемой группе наблюдалось у 54 % больных, в контрольной – у 77 %; через 5 лет – соответственно у 71 и 90 % ($p < 0,01$). Среднее время до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составило 12 мес, в контрольной – 8 мес ($p < 0,02$).

При статистической обработке на 1-м этапе проведен подгрупповой анализ влияния ряда признаков на эффективность удаления первичной опухоли при ПРРМЖ. В однофакторном анализе наиболее значимыми признаками оказались: локализация отдаленных метастазов, их количество, ответ на системную противоопухолевую терапию, биологические характеристики опухоли – экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), «чистота» краев резекции.

Наиболее эффективным удаление первичной опухоли было при локализации отдаленных метастазов

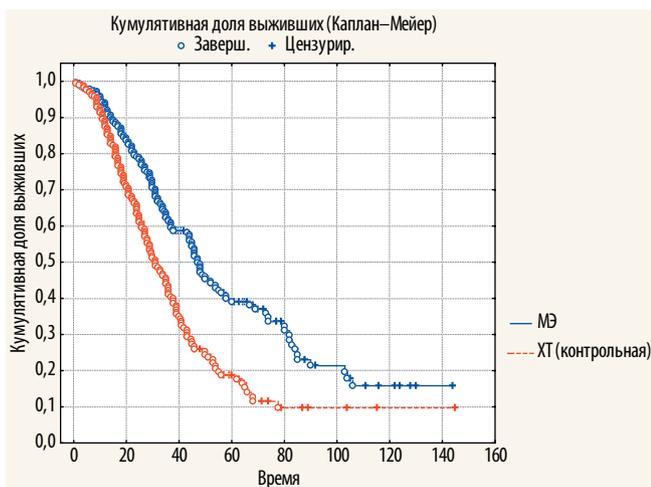


Рис. 1. Общая выживаемость больных первично-распространенным раком молочной железы в исследуемой и контрольной группах ($p < 0,001$)

в костях. При метастазах в кости 1-, 3- и 5-летняя выживаемость в группе больных, подвергшихся мастэктомии ($n = 113$), составила соответственно 99, 71 и 62 %, медиана выживаемости – 45,5 мес. В группе контроля ($n = 101$) 1-летняя выживаемость была 100 %, 3-летняя – 44 %, 5-летняя – 21 %, медиана выживаемости – 33,5 мес ($p = 0,001$). Среднее время до прогрессирования в исследуемой группе составило 30 мес, в контрольной – 18 мес ($p = 0,001$). При локализации метастазов в мягких тканях, висцеральных органах, поражении нескольких органов и систем различия между группами были менее значимыми или отсутствовали.

Число отдаленных метастазов также оказалось значимым прогностическим фактором. При 1 или 2 метастазах в единственном органе удаление первичной опухоли увеличивало медиану выживаемости с 26 до 39 мес ($p = 0,001$). Но при 3 и более очагах различия в выживаемости между группами не получено ($p = 0,07$).

В подгрупповом анализе обнаружено значимое влияние на эффективность оперативного лечения ответа на предоперационную системную терапию. При наличии частичного или полного регресса в ответ на системное лечение 1-й линии удаление первичной опухоли увеличивало 3-летнюю выживаемость до 77 % по сравнению с 54 % в контрольной группе, а 5-летнюю – до 57 % против 29 % ($p = 0,0001$). Медиана выживаемости при наличии ответа на системную терапию составила в исследуемой группе 43 мес, а в контрольной – 26 мес ($p = 0,0001$). При отсутствии ответа на системное лечение различие в показателях выживаемости в группах было статистически не достоверно ($p = 0,09$). Медиана общей выживаемости составила 27 мес против 21 мес.

Из биологических характеристик опухоли наиболее значимым фактором, определяющим высокую

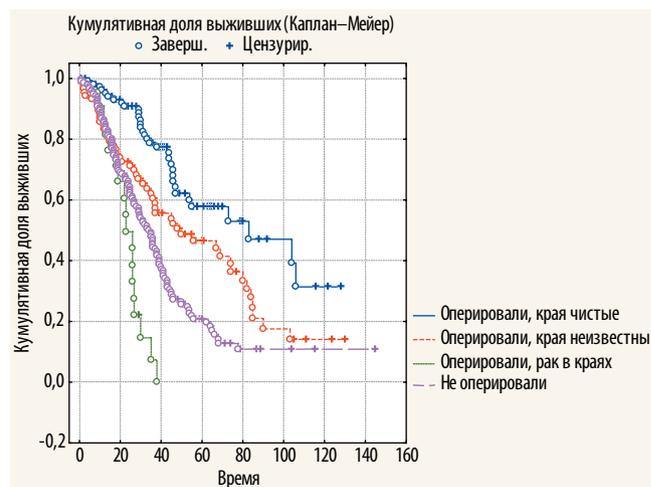


Рис. 2. Общая выживаемость при первично-распространенном раке молочной железы в зависимости от «чистоты» краев резекции после удаления первичной опухоли

Таблица 2. Результаты многофакторного анализа у больных первично-распространенным раком молочной железы

Фактор и категория риска	Относительный риск	95 % доверительный интервал		p
		нижняя граница	верхняя граница	
Менструальная функция: репродуктивный возраст	1,6	1,2	2,3	0,002
Количество метастазов: 3 очага и более в 1 органе	1,9	1,2	3,1	0,003
Локализация метастазов:				
множественный характер поражения	2,3	1,7	3,3	< 0,05
легкие	1,2	0,7	1,5	< 0,05
печень	1,6	1,2	2,2	< 0,05
Отсутствие ответа на системную терапию 1-й линии	2,1	1,3	3,6	< 0,05
Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов/прогестерона	1,9	1,4	2,4	0,001
Неудаленная первичная опухоль	2,8	2,4	3,2	0,001
Рак в краях резекции	3,0	2,6	3,5	0,001

эффективность оперативного лечения, оказалась высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов. У больных с высоким уровнем экспрессии РЭ/РП удаление первичной опухоли увеличивало среднюю продолжительность жизни с 34 до 49 мес ($p = 0,005$). В подгруппе пациенток с низким уровнем экспрессии удаление первичной опухоли также несколько улучшало прогноз, но не столь значительно – средняя продолжительность жизни составила 33 мес против 26 мес в контрольной группе ($p = 0,001$). При анализе влияния HER-2-статуса, степени гистологической злокачественности опухоли, категорий T и N, молекулярного типа опухоли установлено, что различия между группами менее значимы или отсутствуют.

Определенный интерес представляют результаты анализа полноты резекции первичной опухоли. Оказалось, что лишь достижение «чистых» краев резекции позволяет улучшить прогноз больной (рис. 2). При «чистых» краях резекции медиана выживаемости составила 39 мес, при наличии опухолевых клеток в краях резекции и отсутствии информации о краях резекции – 22 и 29 мес соответственно, примерно такой же показатель у неоперированных больных – 23 мес ($p = 0,0000$).

Второй задачей исследования являлось проведение многофакторного анализа в целях выявления независимых прогностических факторов для больных ПРРМЖ и оценки их значимости. На 1-м этапе выделены следующие факторы (категориальные переменные) прогноза: возраст, репродуктивная функция, локализация отдаленных метастазов, число метастатических очагов в 1 органе, ответ на системное лечение,

экспрессия РЭ/РП, биологический тип опухоли, оперативное лечение первичной опухоли, достижение «чистых» краев резекции. На 2-м этапе использовали пошаговый исключаящий метод. Из модели исключены возраст, как менее значимый фактор по сравнению с репродуктивной функцией, биологический тип опухоли – этот фактор оказался менее значимым по сравнению с экспрессией РЭ/РП.

Таким образом, по результатам многофакторного анализа категориальных переменных наиболее неблагоприятными факторами, существенно увеличивающими риск смерти от РМЖ, являются: репродуктивный возраст больной, множественный характер поражения (более 3 очагов в 1 органе), висцеральные метастазы (особенно в печень) или поражение нескольких органов и систем, отсутствие ответа на системную терапию, отсутствие экспрессии РЭ/РП, неудаленная первичная опухоль, у оперированных больных – рак в краях резекции (табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время не существует единого стандарта лечения больных ПРРМЖ. Удаление первичной опухоли таким больным обычно не рекомендуется. Более того, распространено мнение, что такой подход может даже стимулировать прогрессирование заболевания [9–13]. Безусловными показаниями к удалению первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов являются местные осложнения заболевания – кровотечение, распад опухоли. Однако в последнее время с появлением новых высокоэффективных цитостатических и таргетных препаратов для системного лечения РМЖ наблюдается возобновление интереса

к проблеме контроля первичной опухоли при ПРРМЖ [4, 6, 14–24].

Существует несколько патофизиологических обоснований целесообразности удаления первичной опухоли при ПРРМЖ. Одно из них базируется на наблюдениях об обратной корреляции выживаемости и числа метастазов, а также пораженных органов и систем [22, 25, 26]. Есть результаты целенаправленных иммунологических исследований об активации иммунной системы и улучшении соматического статуса после удаления первичной опухоли [27]. 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 [28].

Подтверждение эффективности удаления первичной опухоли при ПРРМЖ получено в клинической практике, однако лишь 2 исследования проведены проспективно с использованием метода рандомизации пациентов по виду лечения. В 2015 г. R. Vadwe и соавт. [29] опубликовали результаты исследования NCT00193778, проведенного в Мумбае в 2005–2013 гг., в которое были включены 350 пациенток с ПРРМЖ. В исследуемой группе *up-front* выполнялось оперативное лечение, за исключением случаев, когда опухоль была нерезектабельна. Таким пациенткам на 1-м этапе проводили 6–8 циклов химиотерапии, при регрессе опухоли больную включали в исследование. При среднем периоде наблюдения 23 мес не получено достоверных различий в показателях выживаемости в группах – средняя продолжительность жизни составила 19,2 мес в группе оперированных больных и 20,5 мес в контрольной группе ($p = 0,79$). Авторы не рекомендуют удаление первичной опухоли при ПРРМЖ в качестве рутинной практики, в том числе у больных, ответивших на проведенную *front-line* химиотерапию. Однако следует отметить, что продолжительность наблюдения за пациентками недостаточна для окончательных выводов.

Второе рандомизированное исследование проведено в Турции как многоцентровое в 2007–2013 гг. Включены 274 больных ПРРМЖ. Результаты были представлены в 2016 г. на ASCO [30]. Всем пациенткам, вошедшим в исследуемую группу, 1-м этапом выполняли удаление первичной опухоли. В этом исследовании зарегистрировано статистически достоверное увеличение медианы выживаемости с 37 до 46 мес после оперативного лечения ($p = 0,01$). Наиболее значимые улучшения показателей выживаемости после операции наблюдались у больных с РЭ⁺ и/или РП⁺, HER-2/*neu*⁻ статусом опухоли, а также при метастатическом поражении только опорно-двигательного аппарата. По мнению авторов, именно такие пациентки

являются наилучшими кандидатками для удаления первичной опухоли.

Все остальные опубликованные исследования носят ретроспективный характер [6, 10, 12, 18, 27, 31–33]. Наиболее крупные исследования проведены E. Rariti и соавт. (2006) [23] и S.A. Khan и соавт. (2002) [6, 34]. Так, в работе E. Rariti и соавт. были выделены основные прогностические факторы риска. Значимыми оказались биологические характеристики опухоли, число 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 ($p = 0,049$). Подобные результаты получены в работе S.A. Khan (2002). Также ретроспективно изучены результаты лечения крупной выборки 16 023 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 выживаемость составила 35 % у пациенток 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.

E. Harris и соавт. [35] в 2013 г. опубликовали достаточно убедительные результаты метаанализа, выполненного по материалам 10 публикаций, отобранных в MEDLINE. Обобщены результаты лечения 28 693 больных ПРРМЖ, 52,8 % из которых подверглись удалению первичной опухоли. Отмечено статистически достоверное увеличение 3-летней выживаемости в исследуемой группе (40 % против 22 %; $p < 0,01$). При подгрупповом анализе наилучшие результаты после оперативного лечения наблюдались при меньшем размере первичной опухоли, менее значимых сопутствующих заболеваниях, одиночных очагах метастатического поражения. Зависимости эффекта лечения от локализации метастазов, биологических характеристик опухоли (степени гистологической злокачественности, экспрессии стероидных гормонов) выявлено не было.

Результаты проведенного исследования по материалам 5 крупных онкологических центров по основным показателям совпадают с приведенными зарубежными работами. Исследование носит ретроспективный характер, однако необходимо отметить продуманный методологический подход к формированию сравниваемых групп, благодаря которому они сопоставимы по основным факторам прогноза. Главным результатом исследования является доказанный факт, что удаление

первичной опухоли при ПРРМЖ оправданно, так как достоверно увеличивает продолжительность жизни с 23 до 35 мес ($p < 0,01$). Конечно, не всем больным ПРРМЖ может быть предложена подобная тактика. Очень важной частью исследования является оценка эффекта оперативного лечения в различных подгруппах. Установлено, что наиболее эффективно удаление первичной опухоли при метастатическом поражении костей, 1–2 метастазах в пределах 1 органа, наличии ответа на системное лечение, высокой экспрессии РЭ/РП, возможности достижения «чистоты» краев резекции. При других параметрах эффект от операции менее значим или отсутствует.

Полученная информация крайне важна для практикующих онкологов, так как позволяет индивидуально подходить к планированию лечения больных с впервые выявленным диссеминированным РМЖ, оценивать целесообразность удаления первичной опухоли и, таким образом, значимо влиять как на качество жизни больных, так и на ее продолжительность.

Выводы

Удаление первичной опухоли при впервые выявленном распространенном РМЖ статистически достоверно увеличивает медиану выживаемости с 23 до 35 мес ($p = 0,01$).

Наиболее эффективно оперативное лечение при метастатическом поражении костей, 1–2 метастазах в пределах 1 органа, наличии ответа на системное лечение, высокой экспрессии РЭ/РП, возможности достижения «чистоты» краев резекции.

Независимыми факторами прогноза у больных ПРРМЖ, существенно увеличивающими риск смерти, являются: множественный характер поражения (более 3 очагов в 1 органе), висцеральные метастазы (особенно в печень) или поражение нескольких органов и систем, отсутствие ответа на системную терапию, отсутствие экспрессии РЭ/РП, репродуктивный возраст, неудаленная первичная опухоль, у оперированных пациенток — рак в краях резекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., 2011. С. 178, 261–4. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Saint Petersburg, 2011. Pp. 178, 261–4. (In Russ.)].
3. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001. [Semiglazov V.F., Nurgaziev K.Sh., Arzumanov A.S. Breast tumors (prevention and treatment). Almaty, 2001. (In Russ.)].
4. 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. DOI: 10.1245/s10434-007-9527-0. PMID: 17687611.
5. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб., 1997. С. 26–35. [Semiglazov V.F., Moiseenko V.M. Modern drug therapy for locally advanced and metastatic breast cancer. Saint Petersburg, 1997. Pp. 26–35. (In Russ.)].
6. Khan S.A. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? *Oncology (Williston Park)* 2007;21(8):924–31. PMID: 17715695.
7. Sinha P., Clements V.K., 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;54(11):1137–42. DOI: 10.1007/s00262-005-0703-4. PMID: 15877228.
8. Wood W.C. Breast surgery in advanced breast cancer: local control in the presence of metastases. *Breast* 2007;16(Suppl 2):S63–6. DOI: 10.1016/j.breast.2007.07.008. PMID: 17889540.
9. Baum M., Demichelli 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.09.031. PMID: 15737554.
10. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol* 2003;4(12):760–8. PMID: 14662433.
11. 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;43(4):1488–92. PMID: 6831397.
12. Grunduz N., Fisher B., Saffer E.A. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979;39(10):3861–5. PMID: 476622.
13. Kaufmann M., Henderson I.C., Egnofer E. Therapeutic management of metastatic breast cancer. Consensus Development in Cancer Therapy. Berlin; NY: de Gruyter, 1989. Pp. 67–8, 71, 77–8, 84.
14. 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(6):776–82. PMID: 16614878.
15. 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(1):7–12. DOI: 10.1007/s10549-008-0101-7. PMID: 18581232.
16. 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. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181656d32. PMID: 18438108.
17. 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. DOI: 10.1245/s10434-008-0085-x. PMID: 18726129.
18. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D. et al. Surgical removal of the primary tumour increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2187–94. DOI: 10.1245/s10434-007-9438-0. PMID: 17522944.

19. 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. DOI: 10.1016/j.suc.2007.01.001. PMID: 17498542.
20. 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* 2010;161(1):83–8. DOI: 10.1016/j.jss.2008.12.030. PMID: 19375721.
21. 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. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.9824. PMID: 16702578.
22. Nash C.H. 3rd, Jones S.E., Moon T.E. et al. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. *Cancer* 1980;46(11):2380–8. PMID: 6449280.
23. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743–9. PMID: 16702580.
24. 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(1):9–16. DOI: 10.1007/s10549-009-0670-0. PMID: 20012891.
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;1(12):776–86. PMID: 6668494.
26. 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(9):1059–65. PMID: 3780813.
27. Caras I., Grigorescu A., Stavaru C. et al. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53(12):1146–52. DOI: 10.1007/s00262-004-0556-2. PMID: 15185014.
28. 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(2):163–71. DOI: 10.1007/s10549-004-7048-0. PMID: 15868444.
29. Badwe R., Hawaldar R., Nair N. et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00135-7. PMID: 26363985.
30. Soran A., Ozmen V., Ozbas S. et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol* 2016;34 Supl: abstr 1005.
31. Chia S.K., Speers C.H., 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;110(5):973–9. DOI: 10.1002/cncr.22867. PMID: 17647245.
32. Comen E.A., Norton L., Massague J. Breast cancer tumour size, nodal status and prognosis: biology trumps anatomy. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2610–2. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.1873. PMID: 21606411.
33. 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. PMID: 15026364.
34. Khan S.A., Stewart A.K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4):620–6. PMID: 12407345.
35. Harris E., Barry M., Kell M.R. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2828–34. DOI: 10.1245/s10434-013-2998-2. PMID: 23653043.