

# РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Любота И.И., Любота Р.В., Чешук В.Е., Олійниченко Г.П., Щепотин И.Б.

Национальный институт рака

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца

Киевский городской клинический онкологический центр

**Ключевые слова:** первично-распространенный рак молочной железы, хирургическое лечение, выживаемость.

## Введение

С каждым годом во всем мире констатируют увеличение числа регистрируемых случаев рака молочной железы (РМЖ). Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике этого заболевания, по данным Национального канцер-регистра Украины в 2009 году 7,5% больных РМЖ впервые обратились за медицинской помощью с первично-распространенным раком молочной железы (ПР РМЖ) [1]. Метастатический РМЖ является неизлечимой болезнью [2]. Медиана выживаемости пациентов с IV стадией рака молочной железы составляет от 18 до 24 месяцев [3,4]. Методом выбора при ПР РМЖ остается паллиативная системная терапия: химиотерапия, эндокринная и лучевая терапия [5,6].

Исторически сложилось мнение о неэффективности хирургического лечения у больных с отдаленными метастазами РМЖ. Принято считать, что хирургическое вмешательство не только не увеличивает общую выживаемость больных РМЖ с наличием отдаленных метастазов, но и может стимулировать прогрессирование заболевания [7,8]. Поэтому хирургическое лечение больных с ПР РМЖ применяется для предотвращения и/или устранения местных осложнений [9-11]. Тем не менее, данные о негативном влиянии хирургического удаления первичной опухоли в молочной железе при РМЖ на рост метастазов никогда не были доказаны в рандомизированных исследованиях. Напротив, результаты 13 ретроспективных популяционных исследований свидетельствуют, что хирургическое удаление первичного очага увеличивает 5-ти летнюю выживаемость больных с ПР РМЖ [12-24].

В данном популяционном исследовании определяли влияние паллиативного оперативного вмешательства на выживаемость больных с первично-метастатическим РМЖ.

## Материалы и методы

Использовали базу данных организационно-методического отдела Киевского городского клинического онкологического центра, в которой представлены все случаи выявления злокачественных новообразований среди жителей г. Киева. В упомянутую выше базу данных поступает информация из нескольких источников, включая Национальный институт рака, Киевский городской кли-

нический онкологический центр и все лечебно-профилактические и диагностические учреждения г. Киева не зависимо от формы собственности.

В исследование включены женщины в возрасте от 23 до 81 (55±11) лет, проживающие в г. Киеве на момент установления диагноза ПМ РМЖ за период с 2004 по 2006 год. Из всех женщин с впервые выявленным РМЖ, за выше названный период времени, у 121 пациентки выявлены отдаленные метастазы на момент постановки диагноза. Диагноз устанавливали согласно Международной TNM-классификации (5-е издание): любое T, любое N, и наличие отдаленных метастазов [25].

Для расчета 3-х и 5-ти летней выживаемости больных с первично-метастатическим РМЖ использовали метод Каплана – Майера. Учитывали прошедшее время в месяцах с момента постановки диагноза (начало наблюдения) до наступления смерти (критическое событие) в результате прогрессирования рака молочной железы. Пациенты, которые погибли от других причин, были цензурированы в момент смерти. Данные анализировали с помощью программы MS Excel.

## Результаты

В результате проведенного исследования больных разделили на две группы. Обе группы отличались только наличием или отсутствием оперативного вмешательства в составе комплексной паллиативной терапии. К первой группе (n=79) отнесли больных, которым проводилась консервативная (химиотерапия, гормональная и лучевая терапия) терапия, а ко второй группе (n=42) – больных, которым проводилось оперативное вмешательство. Для определения эффекта предоперационной терапии 2 группу разделили на подгруппу А (n=21) – пациенты, которым на первом этапе лечения проводилась операция, и подгруппу Б (n=21) – пациенты, которым проводилась неoadьювантная полихимиотерапия и/или лучевая терапия. Распределение больных в зависимости от возраста на момент постановки диагноза представлены в таблице 1.

Во второй группе больных в возрасте до 50 лет на 10% больше.

Объем выполненного оперативного вмешательства больным 2 группы представлен в таблице 2.

Таблица 1  
**Распределение больных в зависимости от возраста на момент постановки диагноза**

Группа больных	Возраст						Всего	
	До 50 лет		51–70 лет		Более 70 лет			
	n	%	n	%	n	%	N	%
1 группа	22	28	50	63	7	9	79	100
2 А группа	8	38	12	57	1	5	21	100
2 Б группа	8	38	11	52	2	10	21	100
Всего	38	31,5	73	60,5	10	8	121	100

Таблица 2  
**Распределение больных 2 группы в зависимости от объема оперативного вмешательства**

Группа больных	2 А группа	2 Б группа	Всего
Объем оперативного вмешательства			
Секторальная резекция	2	1	3
Квадрантэктомия молочной железы	2	3	5
Санитарная мастэктомия	12	5	17
Мастэктомия по Маддену	3	7	10
Мастэктомия по Пейти	1	5	6
Мастэктомия по Холстеду	1	0	1
Всего	21	21	42

3-х и 5-ти летняя выживаемость у больных 1-й группы составила 15% и 7%, тогда как у больных 2-й группы – 44% и 33% (рисунок 1). Медиана выживаемости для больных, которым не проводилось хирургическое вмешательство равнялась 19 мес. против 30 мес. у пациентов, перенесших паллиативную операцию.

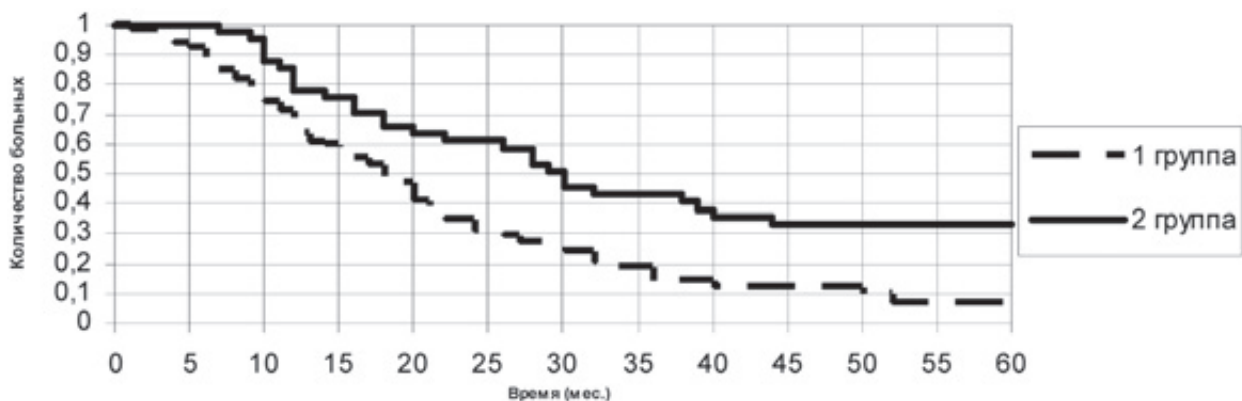


Рис. 1. Кривые выживаемости для 1-й и 2-й групп

На рисунке 2 представлены кривые выживаемости больных 2 группы. У больных, получавших неоадьювантное лечение 3-х и 5-ти летняя выживаемость составила 53% и 38% соответственно, и медиана выживаемости – 38 мес. Среди пациенток, которым на первом этапе проводилась паллиативная операция 3-х и 5-ти летняя выживаемость равнялась 33% и 28%, и 24 мес. – медиана выживаемости.

**Обсуждение**

Данное исследование показывает, что хирургическое удаление первичного очага в молочной железе значительно улучшает прогноз течения первично-метастатического рака молочной железы. У женщин, которым проведена паллиативная операция 3-х и 5-ти летняя выживаемость увеличилась на 29% и 26%, а медиана выживаемости – на 11 мес. Локализация метастазов существенно не влияет на эффект оперативного вмешательства у пациенток с ПР РМЖ. Тем не менее, согласно литературным данным, лучше эффект от паллиативной операции наблюдается среди больных с изолированным метастатическим поражением костей [21].

В настоящее время, оперативное лечение при наличии отдаленных метастазов РМЖ показано лишь при развитии осложнений, таких как, изъязвление, инфицирование, угроза распада или кровотечения, как правило, в объеме простой мастэктомии. Исторически сложилось мнение о неэффективности хирургического лечения у больных с ПР РМЖ. Длительное время существовало мнение, основанное на личном опыте врачей, что хирургическое вмешательство у больных РМЖ с наличием отдаленных метастазов, может стимулировать прогрессирование заболевания. Поэтому хирургическое лечение больных с ПР РМЖ применяется для предотвращения местных осложнений [7-11]. В данном исследовании установлено, что паллиативная операция не только не уменьшает общую выживаемость больных с первично-распространенным РМЖ, но и достоверно улучшает 3-х и 5-ти летнюю выживаемость, а также медиану выживаемости. Полученные результаты коррелируют с результатами других исследований, направленных на определение влияния паллиативной операции при различных локализациях злокачественных новообразований при РМЖ [12-24], почечно-клеточном раке [26], колоректальном раке [27], раке желудка [28] и меланоме [29]. Полученный эффект от оперативного

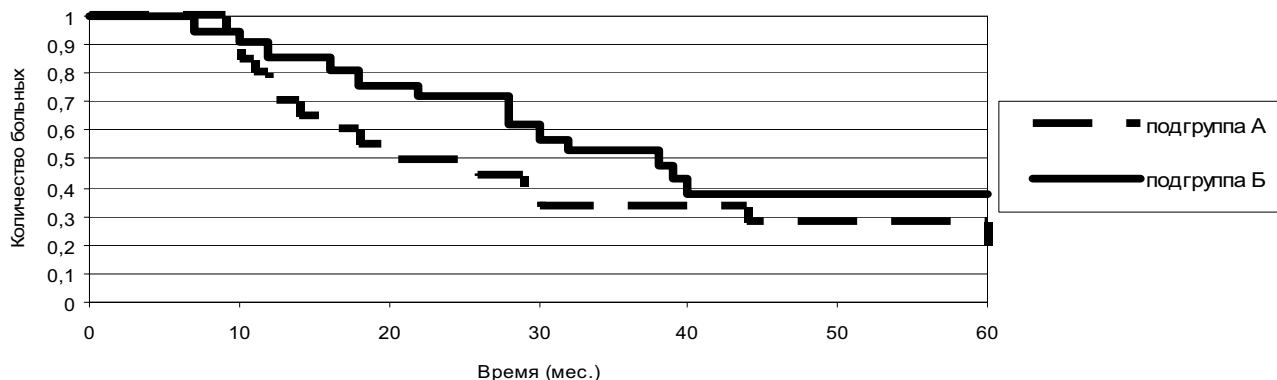


Рис. 2. Кривая выживаемости для больных 2 группы

вмешательства возможно обусловлен уменьшением опухолевой массы в организме и количества циркулирующих опухолевых клеток, снижением вероятности возникновения новых метастатических очагов и как следствие улучшение прогноза течения ПР РМЖ [30,31]. Возможно, так же, удаление опухолевого очага с участками некроза и распада, источника кровотечения и развития анемии, приводит к снижению интоксикации и способствует адекватному проведению специального лечения.

Результаты этого исследования свидетельствуют, что 3-х и 5-ти летняя выживаемость (на 20% и 10%), а также медиана выживаемости на 14 мес. больше у пациенток, которым перед операцией проводилась химио-, гормоно- или лучевая терапия или их комбинация.

Результаты данного исследования свидетельствуют о положительном влиянии оперативного вмешательства на прогноз течения первично-метастатического рака молочной железы. Однако, дальнейшие исследования должны быть направлены на установление критериев отбора пациентов с ПР РМЖ для проведения им оперативного вмешательства.

Рецензент: д.мед.н., профессор Вакуленко Г.О.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бюллетень Национального канцер-регистра № 11 – “Рак в Украине, 2008-2009“, Киев – 2010
2. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al: *Cancer of the breast*, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1453-1462
3. Lee, CG, McCormick, B, Mazumdar, M, et al. *Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: long term outcome for life, relapse, and second primary tumors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:969.
4. Vogel, CL, Azevedo, S, Hilsenbeck, S, et al. *Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience*. *Cancer* 1992; 70:129.
5. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ: *Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer*. *Oncologist* 2004; 9:617-632.
6. Hortobagyi GN: *Treatment of breast cancer*. *N Engl J Med* 1998; 339:974-984.
7. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, et al: *Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost*. *Lancet Oncol* 2003; 4:760-768.

8. 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; 41:508-515.

9. National Health and Medical Research Council: *Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer*. Prepared by the iSource National Breast Cancer Centre Advanced Breast Cancer Working Group. Endorsed January 2001. [www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp76syn.htm](http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp76syn.htm)

10. National Cancer Institute: *Breast Cancer (PDQ): Treatment. Stage IIIB, inoperable IIIC, IV, recurrent, and metastatic breast cancer*. [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page8](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page8)

11. Canadian Cancer Society: *Canadian Cancer Encyclopedia. Breast cancer. Treatment by stage. Stage IV breast cancer—treatment. Stage IV (any T, any N, M1)*. <http://info.cancer.ca/E/CCE/cceexplorer.aspx?tocid=10>

12. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. *Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor*. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782.

13. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, 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.

14. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al. *Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients*. *Ann Surg* 2008;247(5):732-738.

15. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, et al. *Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site*. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3384-3395.

16. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. *Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis*. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3345-3351.

17. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, 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;14:2187-2194.

18. Hazard HW, Gorla SR, Kim J, Scholtens D. *Surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer*

and survival. *Society of Surgical Oncology (SSO). 60th annual cancer symposium. Cancer* 2008;113:2011-2019.

19. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-626.

20. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1696-1702.

21. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749.

22. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, et al. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(11):1146-1151.

23. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2009;21:827-832.

24. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res* 2010;161(1):83-88.

25. Sobin LH, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours. 5th ed. UICC International Union Against Cancer. New York: Wiley-Liss, 1997.*

26. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 345:1655-1659, 2001

27. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, et al: Initial presentation with stage IV colorectal cancer: How aggressive should we be? *Arch Surg* 135:530-534, 2000

28. Hallissey MT, Allum WH, Roginski C, et al: Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer* 62:440-444, 1988

29. Essner R, Lee JH, Wanek LA, et al: Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 139:961-966, 2004

30. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al: Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 351:781-791, 2004

31. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, et al: Circulating tumor cells: A novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23:1420-1430, 2005

#### РОЛЬ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННО-МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Любота І.І., Любота Р.В., Чешук В.Є.,  
Олійніченко Г.П., Щепотін І.Б.

Національний інститут рака  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, кафедра онкології  
Київський міський клінічний онкологічний центр

В роботі проведено порівняльний аналіз результатів комплексного лікування хворих на первинно поширений рак молочної залози з та без оперативного втручання. В двох групах хворих проводили комплексне паліативне лікування, яке включало променеву терапію, хіміотерапію, гормональну терапію (група 1 – 79 хворих) і в дослідній групі (група 2 – 42 хворі) лікування ще включало операцію – видалення первинного вогнища. Дослідження виживаності хворих за методом Каплан-Майєра показало більшу виживаність хворих в групі з хірургічним лікуванням. 3-х та 5-ти річна виживаність була більша на 29% и 26% відповідно, а медіана виживаності – на 11 місяців. В групі з хірургічним лікуванням проведення передопераційного спеціального лікування покращило 3-х та 5-ти річну виживаність на 20% та 10%, а також медіану виживаності на 14 міс.

**Ключові слова:** первинно-розповсюджений ракової залози, хірургічне лікування, виживаність.

#### EFFECTS OF SURGICAL TREATMENT ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY ADVANCED BREAST CANCER

Lyubota I., Lyubota R., Cheshuk V.,  
Olyynichenko G., Shchepotin I.

National Cancer Institute  
O.Bogomolets National medical university  
Kiev city clinical oncology center

The comparative analysis of combine treatment patients with primary advanced breast cancer was performed. Patients were divided on two groups: without surgical treatment (group 1 – 79 patients), and group 2 – 42 patients with surgical treatment.

We investigated overall 3- and 5 – year's survival by Kaplan-Mayer method. Results showed higher 3- and 5 – year's survival on 29% and 26% respectively in the second group. In the second group patients with neoadjuvant treatment had higher 3- and 5 – year's survival on 20% and 10% respectively.

**Key words:** primary advanced breast cancer, surgery, survival.