

УВЕЛИЧИВАЕТ ЛИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ СПОНТАННОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ?

Семушина С.Г., Кесслер Ю.В., Скрабелинская Е.И., Пахомова И.А., Моисеева Е.В.

Институт биоорганической химии РАН, Москва

Does surgical extirpation of spontaneous mouse mammary cancer prolong life span of tumor bearing females?

Semushina S.G., Kessler Yu.V., Skrabelinskaya E.I., Pakhomova I.A., Moiseeva E.V.

Ключевые слова: онкология, хирургия, спонтанные мышинные модели, рак молочной железы, безрецидивный период

Цели и задачи. Основным методом лечения рака молочной железы (РМЖ) является оперативное вмешательство [1,2]. Применение современных инструментальных методов диагностики и программ профилактического обследования женщин в развитых странах увеличивает долю больных с ранними стадиями РМЖ, но даже ранняя диагностика не приводит к излечению всех пациентов. Возможно, это связано с тем, что, как полагают Demicheli с соавт., удаление первичной опухоли молочной железы может приводить к стимуляции вторичного опухолевого роста [3]. Для проверки этой гипотезы требуются подходящие мышинные модели РМЖ.

Ранее нами было показано, что спонтанные опухоли молочных желез (сОМЖ) мышей оригинальных линий BLRB, BYRB и CBRB с хромосомной транслокацией Rb(8.17)1em (далее RB-линий) и высокой частотой возникновения MMTV-ассоциированных сОМЖ во многом адекватны соответствующему раковому заболеванию человека [4]; при этом у каждой второй самки BYRB и каждой третьей самки BLRB и CBRB наблюдается более одной локализации ОМЖ, иногда билатерально. Для анализа эффективности метода лечения в онкологической практике принято оценивать продолжительность безрецидивного периода и продолжительность жизни пациентов с РМЖ. Поэтому целью данной работы было сравнить продолжительность жизни самок мышей-опухоленосителей после удаления спонтанной опухоли и без хирургического вмешательства и оценить значимость величины безрецидивного периода для выявления эффективности хирургии.

Методы. В работе использовали самок мышей RB-линий из племенных ядер, поддерживаемых в стандартных конвенциональных условиях вивария Института биоорганической химии РАН, Москва [4]. Для каждой самки регистрировали даты рождения, возникновения первичной и вторичных опухолей, дату смерти. Животных в

терминальном состоянии подвергали эвтаназии, считая этот день датой гибели самки. Еженедельно измеряли размер опухоли для определения динамики опухолевого роста [4]. На основании этих данных для каждой самки вычисляли возраст появления первичной опухоли (ВО1), возраст появления вторичной опухоли (ВО2) и период времени между первичной и вторичной ОМЖ (ВО2-ВО1), продолжительность жизни с опухолью (ПЖПО) и общую продолжительность жизни (ОПЖ).

Была проведена серия экспериментов по удалению первичных с-ОМЖ; операции проводили под адекватным наркозом. Размер опухолей варьировал от 1.5 мм (субклиническая стадия) до 15.0 мм, опухоли большего диаметра считали неоперабельными. В послеоперационном периоде выжившим самкам (n=29, 86%) в питьевую воду добавляли антимикробный препарат энрофлоксацин (байтрил, «Bayer», Германия) в разведении 1:1000. Адьювантную противораковую терапию не проводили. Для прооперированных мышей кроме вышеупомянутых временных параметров вычисляли продолжительность безрецидивного периода (БРП) и продолжительность жизни после хирургического вмешательства (ПЖПХ). Временные параметры выживания прооперированных мышей сравнили с соответствующими характеристиками контрольных самок (n=32) со спонтанными опухолями, наблюдаемых одновременно с опытными, но неоперированными.

Статистическую значимость различий в средних значениях параметров определяли с помощью непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ данных (Табл. 1) показал, что средний возраст мышей на момент возникновения первичной опухоли в опытной и контрольной группах совпадал. Таким образом, в среднем, сОМЖ возникали у самок мышей (n=61) в возрасте 62 недель. Интересно, что средний возраст ВО1 для самок мышей в неделях практически совпал со средним возрастом на момент первичного диагноза РМЖ в клинике, исчисляемым в годах [5]. Это послужило основанием, во-первых, считать, что одна неделя возраста мыши (после 6-ти месяцев) в рассматриваемой мышинной модели РМЖ соответствует одному году жизни человека; во-вторых, проводить аналогию 5-недельного выживания самок мышей после проведения операции с 5-летним выживанием пациентов, как критерием эффективности лечения РМЖ.

Продолжительность жизни после обнаружения первичной сОМЖ до гибели (ПЖПО) у прооперированных мышей увеличилось в среднем в 2.2 раза, ВО2-ВО1 – в 1.7 раза, а общая продолжительность жизни (ОПЖ) – в 1.1 раза (на 12%) по сравнению с неоперированным контролем. Приведенные данные наводят на мысль, что как

ПЖПО, так и ОПЖ увеличились у оперированных самок на величину безрецидивного периода (9.5 нед.), а именно $ПЖПО_{\text{опыт-контроль}}=9.5\text{нед.}$ и $ОПЖ_{\text{опыт-контроль}}=8.8\text{нед.}$, соответственно. Однако после операции количество локализаций сОМЖ на момент гибели в среднем увеличилось с 1.5 в контроле до двух (Табл. 1). При этом доля самок с двумя и более опухолями в опытной группе достигла 80% (при 34% в контроле).

Таблица 1. Характеристики прооперированных самок по сравнению с неоперированным контролем.

Группа	Средние временные показатели, нед.					Среднее количество локализаций сОМЖ	Доля самок с двумя и более опухолями, %
	ВО1	ПЖПО	ВО2-ВО1	БРП	ОПЖ		
Хирургия	61.6*	16.9	9.0	9.5	79.2	2.0	80
Контроль	62.5	7.4	5.3	-	70.4	1.5	34

* - стандартное отклонение не показано (см. Табл. 2 для ознакомления размахом разброса индивидуальных данных).

Полученные данные позволяют предположить, что для части животных (80-34=46%) операция по удалению первичной опухоли могла привести к неблагоприятному исходу, например, из-за стимуляции роста вторичных локализаций. Тогда самок мышей разделили на подгруппы с коротким (< 5 нед) и долгим (>5 недель) безрецидивным периодом (Табл. 2).

Таблица 2. Индивидуальные и средние показатели продолжительности жизни после хирургии (ПЖПХ) для самок с коротким (<5 недель) и долгим (>5 недель) безрецидивным периодом (БРП).

Показатель	Индивидуальные значения, нед.																Ср.
БРП <5нед	1.4	1.6	1.6	2.6	2.7	2.9	3.0	3.9	4.3	4.3	4.4	4.4	4.7				3.2
ПЖПХ	7.4	6.0	12.0	7.4	9.7	-	-	11.9	4.3	6.7	5.4	7.9	8.7				7.9
БРП >5нед	5.9	6.0	6.7	6.7	7.7	7.7	9.7	10.3	13.1	13.4	14.0	16.1	19.4	23.1	31.4	41.0	14.5
ПЖПХ	-	13.1	11.1	23.4	10.7	19.6		12.9	13.1	20.7	14.0	16.1	25.3	23.1	38.3	41.0	20.2

Наше предположение заключалось в том, что именно самки с коротким БРП и были теми животными, для которых проведение операции не привело к успеху.

Данные были проанализированы с целью выяснить, не была ли укорочена ОПЖ самок с коротким БРП. Действительно, для самок с коротким БРП (13/29=45%) ПЖПХ в среднем была 7.9 нед., что сравнимо с ПЖПО неоперированных самок. Следовательно, для 45% прооперированных животных хирургическое вмешательство в среднем не только не увеличило продолжительность жизни, но и ухудшило качество жизни в результате последствий хирургического стресса и восстановительного периода. Интересно, что величина БРП не зависела напрямую от размеров сОМЖ на момент операции, так как даже некоторые самки с минимальным размером опухоли попали в подгруппу с коротким БРП. Полученные данные демонстрируют актуальность разработки прогностических моделей с целью выявления опухоленосителей, для которых проведение хирургического *per se* не показано, и необходимость поиска методов адьювантной терапии. Тогда как самки с долгим БРП (55% в данном исследовании) демонстрируют, что некоторым самкам достаточно удалить первичные опухоли, чтобы продлить их жизнь на $14.5/70.4=21\%$.

Выводы.

1. Удаление первичной опухоли молочной железы в среднем увеличило общую продолжительность жизни оперированных самок мышей на величину безрецидивного периода.
2. Однако у 45% самок хирургическое вмешательство без адьювантной терапии не привело к увеличению продолжительности жизни, при этом ухудшив качество жизни.
3. Проведение хирургической операции значительно увеличило процент самок с вторичными опухолями.

Литература

1. Кампос СМ, Хайес ДФ, Чен УИ: Эпидемиология, патоморфология, диагностика и оценка стадий рака молочной железы. *Рак молочной железы* 36-89, 2009
2. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Клецель А.Е: Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. 349, 2006
3. Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G: Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? *Br J Cancer* 85: 490-492, 2001
4. Moiseeva E: *Anti-breast Cancer Drug Testing. Original Approaches. Novel Set of Mouse Models.* 211, 2009
5. Ward-Hinds M, Kolonel LN, Nomura AM, Lee J: Stage-specific breast-cancer incidence rates by age among Japanese and Caucasian women in Hawaii, 1960-1979. *Br J Cancer* 45: 118-123, 1982