

ГЛАВА XVI

Возможности хирургического лечения диссеминированного рака молочной железы

За последние десятилетия произошло существенное снижение смертности от РМЖ в большинстве европейских стран и США – в значительной степени благодаря достижениям в адъювантной терапии этого заболевания. К сожалению, к моменту, когда эта грозная болезнь распространяется за пределы регионарных лимфоузлов, исход в большинстве случаев предопределен. Однако благодаря современным возможностям терапии удается изменить течение заболевания, продлить жизнь и улучшить ее качество. За последние 20 лет появилось несколько десятков эффективных препаратов, обладающих противоопухолевым эффектом, а также целый ряд веществ, таких как факторы роста и кардиопротекторы, позволяющие расширить границы безопасного применения цитостатиков. С безграничным увеличением возможностей лечение диссеминированного РМЖ превращается из перечня математических алгоритмов в искусство.

Диагностический этап

Для практического онколога важно прежде всего предельно точно оценить степень распространения заболевания.

Клиническое предположение о наличии отдаленных метастазов РМЖ должно быть подтверждено инструментальным исследованием. Если возможно, желательно цитологическое или гистологическое подтверждение диагноза.

Примерная схема обследования пациента с предполагаемым диссеминированным РМЖ (согласно рекомендациям ESMO):

- сбор анамнеза, включая детали лечения первичной опухоли и менопаузальный статус;
- физикальное обследование, статус по шкале Карновского. Анализы крови: клинический,

биохимический (оценка функциональных возможностей печени и почек, щелочная фосфатаза, кальций, онкомаркеры СА 15-3, СЕА);

- рентгенография или компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, УЗИ или КТ органов брюшной полости;
- изотопное исследование костей и подтверждение метастатического поражения компьютерной томографией (КТ) или магнитно-резонансной томографией (МРТ);
- КТ и/или МРТ головного мозга выполняется при наличии симптомов поражения ЦНС;
- настоятельно рекомендуется исследование образцов ткани из метастазов РМЖ на предмет уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), рецепторов прогестерона (PR) и рецепторов HER2-neu, особенно если отсутствует данная информация о первичной опухоли.

Лечение

Основные принципы лечения диссеминированного РМЖ:

- изолированный локорегиональный рецидив следует лечить как новую первичную опухоль с возможностью излечения, в т. ч. с помощью адъювантной терапии;
- лечение генерализованного заболевания является паллиативным. Целями лечения являются улучшение качества жизни пациента и устранение симптомов прогрессирования заболевания. В некоторых случаях возможно увеличение продолжительности жизни;
- лечение диссеминированного РМЖ обычно предполагает использование химио- или гормонотерапии, дополненных при необходимости таргетными препаратами (трастузумаб, бевацизумаб, лапатиниб и др.);

- лучевая терапия является интегральной частью паллиативного лечения;
- в ряде случаев может быть использован хирургический метод лечения;
- использование бисфосфонатов эффективно при гиперкальциемии и наличии симптомов метастатического поражения костей, а также снижает риск патологических переломов. Оптимальная продолжительность применения бисфосфонатов неизвестна.

Заболеваемость РМЖ неуклонно растет, прирост стандартизованного показателя на 100 000 женского населения с 2005 по 2015 г. составил 21,39% [1]. По данным В.М. Мерабишвили [2], у значительного количества 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, 3]. Однако достижения в лечении метастатического РМЖ позволили существенно повлиять на течение заболевания, продлить жизнь и улучшить качество жизни больных [4]. В РФ в показателях смертности от РМЖ отмечается некоторое снижение – стандартизованный показатель смертности от РМЖ на 100 000 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 составляет 51 мес., а 3- и 5-летняя общая выживаемость при некоторых формах (метастазирование в кости, мягкие ткани) достигает 61% и 40% соответственно. В отдельных случаях агрессивная лечебная тактика позволяет продлить жизнь больных до 15 лет и более. Речь идет о больных с одиночным метастазом или несколькими метастазами РМЖ в пределах одного органа. Доля таких больных – примерно 5% среди всех случаев РМЖ [5]. Таким больным избирательно может быть предложено комплексное лечение, включающее хирургический, радиологический и лекарственный компоненты.

Необходимо убедительное подтверждение целесообразности агрессивного комплексного подхода при лечении указанной категории больных. Было

бы наивным полагать, что оперативное лечение изменяет течение болезни всем без исключения больным диссеминированным РМЖ. На сегодняшний день наиболее дискуссионным вопросом являются критерии отбора больных для подобного лечения. Нет четкого представления о том, что играет детерминирующую роль: локализация метастазов, чувствительность к системному лечению, биологические характеристики опухоли или комбинация этих факторов. Существующее мнение, что наиболее подходящими кандидатами для хирургического лечения являются больные, ответившие на первичное системное лечение по поводу диссеминированного РМЖ, должно быть подтверждено в проспективном исследовании.

Впервые выявленный диссеминированный РМЖ

До настоящего времени не существует единого стандарта лечения больных первично-распространенным РМЖ (ПРРМЖ). Удаление первичной опухоли таким больным обычно не рекомендуется. Более того, распространено мнение, что такой подход может даже стимулировать прогрессирование заболевания [6–10]. 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 возрождение интереса к проблеме контроля первичной опухоли при ПРРМЖ.

Влияет ли удаление первичной опухоли при ПРРМЖ на продолжительность жизни?

Существует несколько патофизиологических обоснований целесообразности удаления первичной опухоли при ПРРМЖ. Одно из них основано на наблюдениях об обратной корреляции выживаемости и количества метастазов, а также пораженных органов и систем [11–13]. Есть результаты целенаправленных иммунологических исследований об активации иммунной системы и улучшении соматического статуса после удаления первичной

опухоли [14]. Установлено, что некоторые опухоли, в т. ч. РМЖ, способны индуцировать иммуносупрессию и за счет секреции цитокинов ускорять прогрессирование болезни. Выявлена прямая корреляция степени иммуносупрессии и количества циркулирующих микрометастазов опухоли [15].

Подтверждение эффективности удаления первичной опухоли при ПРПМЖ получено в клинической практике, однако лишь два исследования проведены проспективно с использованием метода рандомизации пациентов по виду лечения. В 2015 г. R. Badwe [16] опубликовал результаты исследования NCT00193778, проведенного в Мумбае в период 2005–2013 гг., в которое было включено 350 пациентов с ПРПМЖ. Всем пациентам в исследуемой группе *up-front* выполнялось оперативное лечение, за исключением случаев, когда опухоль была нерезектабельна. Таким пациентам на первом этапе проводилось 6–8 циклов химиотерапии, при регрессе опухоли больная включалась 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 у пациентов с ПРПМЖ в рутинной практике, в т. ч. у больных, ответивших на проведенную *front-line* химиотерапию. Однако следует отметить, что продолжительность наблюдения за пациентами недостаточна для окончательных выводов.

Второе рандомизированное исследование проведено в Турции как многоцентровое в период 2007–2013 гг. В него включено 274 больных ПРПМЖ. Результаты исследования доложены в 2016 г. на ASCO [17]. Всем пациентам, вошедшим в исследуемую группу, первым этапом выполнялось 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 ER+ и/или PR+, HER2/неу-статусом опухоли, а также при метастатическом поражении только опорно-двигательного аппарата. По мнению авторов,

именно такие пациенты являются наилучшими кандидатами для удаления первичной опухоли.

Все остальные известные исследования носят ретроспективный характер. Получено снижение относительного риска смерти (HR-hazard risk) до 0,5–0,71 у оперированных больных [18–24]. Наиболее крупные исследования проведены E. Rapiti [19] и S.A. Khan [18]. Это крупные популяционные исследования, включившие большое число наблюдений. Однако такие исследования страдают от отсутствия детальной информации о каждом пациенте, позволяющей провести подробный анализ, например, информации о биологических характеристиках опухоли, виде операции и т. д. Тем не менее обе работы подтвердили эффективность операции при ПРПМЖ. E. Rapiti выделил основные факторы риска. Значимыми оказались: биологические характеристики опухоли, количество 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. Изучены результаты лечения 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 равнялась 35% у больных 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.

В метаанализе, опубликованном Ruiterkamp в 2010 г. [25], HR составил 0,65 (95% ДИ 0,59–0,72). E. Harris [26] в 2013 г. представил 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.

Последний метаанализ провел в 2016 г. Н. Headon [27]. Из 1628 публикаций были отобраны 16 публикаций, соответствующих всем критериям анализа. Эти исследования как наиболее показательные представлены в **таблице 1**. Обобщенный HR составил 0,63 (95% ДИ 0,58–0,7, $p = 0,0001$), таким образом, относительный риск смерти у оперированных пациентов статистически достоверно снижается на 37% (**рис. 1**).

Какой объем операции оптимален?

Этот вопрос недостаточно изучен. По данным Khan [18], после мастэктомии средняя продолжительность жизни составила 31,9 мес., после резекции молочной железы – 26,9 мес., показатели 3-летней выживаемости – 31,8% и 27,7% соответственно. Однако когда сравнили пациентов с «чистыми» краями резекции, различий не наблюдалось. Надо отметить, что «чистые» края резекции достоверно чаще достигались после выполнения мастэктомии. Кроме того, при выполнении мастэктомии чаще выполнялась мышечная лимфодиссекция – 78,5% против 18,9% в группе резекции. McGuire [38] также сообщает о достоверном различии показателей 3-летней выживаемости после мастэктомии и после резекции – 37% против 20% ($p = 0,02$), при этом опухоль в краях резекции определялась соответственно в 3% и 26% случаев. Складывается впечатление об определенном преимуществе мастэктомии в сравнении с резекцией молочной железы. Так ли это и что имеет при этом решающее значение: объем удаленных тканей, выполненная

Рисунок 1. Результаты объединенного анализа влияния удаления первичной опухоли на показатели выживаемости при ПРРМЖ [Н. Headon, 2016]

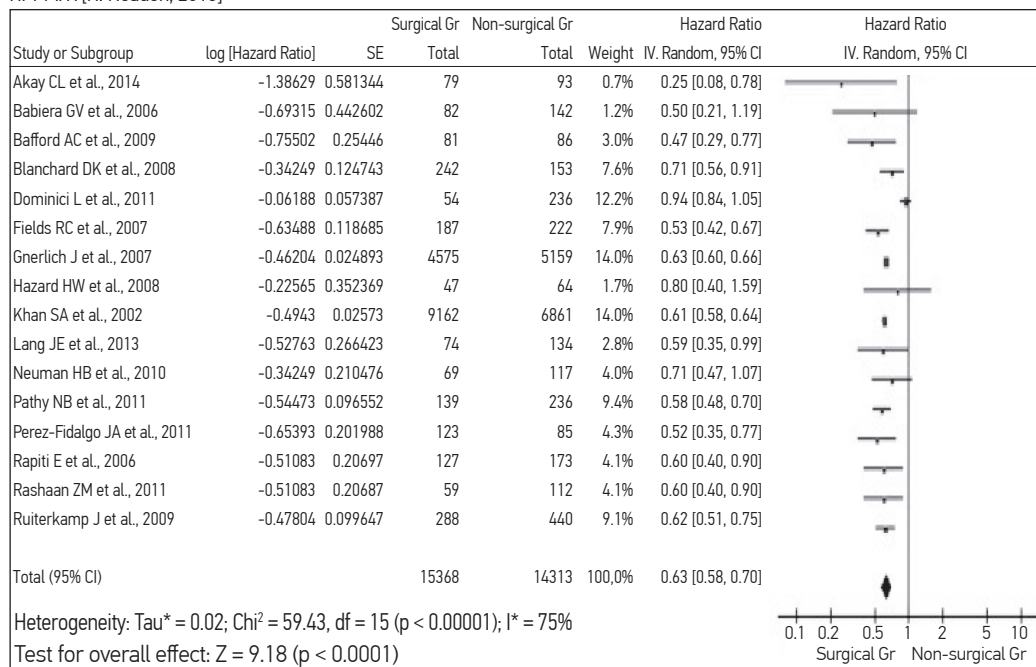


Таблица 1. Результаты ретроспективных исследований

Автор, год	N участников/ N оперированных/ N неоперированных	Ср, продолжительность наблюдения (мес.)	Возраст (лет)	HR (95% ДИ) P-значение	Использование системной терапии/ лучевой терапии (%)	Факторы, связанные с увеличением общей выживаемости
Akay, 2014 [28]	172/79/93	33	51	0,9 (0,2–1,6), P = 0,0001	45 (57%)	Локальный контроль значительно лучше после операции
Babiera, 2006 [29]	306/224/82	32,1	52 (22–88)	0,5 (0,21–1,19), P = 0,12	98% / НД	Количество метастазов, HER2neu-статус
Bafford, 2009 [30]	147/61/86	НД	49,2 (28,5–79,7)	0,47, P = 0,003	87 (ХТ) 57 (ГТ) / 38	Положительный ER- и HER2neu-статус
Blanchard, 2008 [22]	395/242/153	НД	63,30	0,71 (0,556–0,906), P = 0,006	НД	ER- и PR- положительный статус, одиночные метастазы, «чистые» края резекции (HR = 0,5)
Dominici, 2011 [31]	290/54/236	НД	53,4	0,94 (0,84–1,05), P = 0,27	39 (74%) / 7 (13%)	ER+, одиночные метастазы, использование гормонотерапии
Fields, 2007 [20]	406/187/222	142 (123–157)	55,9	0,53 (0,42–0,67), P < 0,0001	НД / НД	Наличие только костных метастазов, молодой возраст
Gnerlich, 2007 [21]	9734/4575/5159	НД	62	0,63 (0,60–0,66), P < 0,001	НД / 34	NR
Hazard, 2008 [32]	11/47/64	26,9 (2,5–138)	52,7	0,798 (0,40–1,60), P = 0,520	100/67	NR
Khan, 2002 [18]	16023/9162/6861	НД	62,3	0,61 (0,58–0,61) «чистые» хирургические края, 0,751 (0,71–0,793) «положительные» хирургические края, P < 0,0001	77,5 / НД	ХТ, ГТ, «чистые» хирургические края, одиночные метастазы, локализация метастазов в мягких тканях
Neuman, 2010 [33]	186/69/117	52	53	0,71 (0,47–1,06), P = 0,1	НД / НД	ER+, PR+ и HER2+ связаны с более длительной выживаемостью
Pathy, 2011 [34]	375/139/236	НД	49	0,58 (0,48–0,69), P = NS	ХТ 75 (54%), ГТ 92 (66,2%) / 93 (66,9%)	Возраст моложе 65 лет, «чистые» хирургические края
Perez-Fidalgo, 2011 [35]	208/123/85	29,86	55,9	0,52 (0,35–0,77), P < 0,001	ХТ 103 (83,8%) ГТ 19 (15,4%) / 57 (46,3%)	Висцеральные метастазы
Repiti, 2006 [19]	300/127/173	НД	61,8	0,6 (0,4–1,0), P = 0,049 в общей группе, «чистые» хирургические края 0,5 (0,3–0,7), P = 0,0003, «положительные» хирургические края, 0,8 (0,5–1,1)	53 (ХТ) 43 (ГТ) / 21	Изолированные костные метастазы
Ruiterkamp, 2010 [25]	728/288/440	НД	60,2	0,62 (0,51–0,76), P < 0,0001	89/34	Возраст, количество метастазов, использование системной терапии
Rashaan, 2012 [36]	171/59/112	НД	NR	0,9 (0,6–1,4), P = 0,5	НД / НД	Возраст <50, меньший размер опухоли, отсутствие вырванной сопутствующей патологии
Shien, 2009 [37]	344/160/184	33 (29,2–38,0)	54	0,89 NS	100 / НД	Возраст <50

Сокращения: НД – нет данных; ДИ – доверительные интервалы; HR – hazard risk; ER – рецепторы эстрогена; ХТ – химиотерапия; ГТ – рецепторы прогестерона.

лимфодиссекция или «чистые» края резекции, остается неясным и требует более детального изучения.

Когда оперировать?

В большинстве опубликованных исследований удаление опухоли выполнялось у пациентов, получивших лекарственное лечение на первом этапе, ответивших на него и имеющих относительно благоприятный прогноз. Rao et al. [39], проанализировав ретроспективные данные одного центра, пришли к выводу о том, что оперативное лечение улучшает показатели выживаемости лишь в тех случаях, когда выполнено не ранее чем через 3 мес. после постановки диагноза, при этом пациенты должны в течение этого времени получать системное лечение. Можно предположить, что этот временной промежуток позволяет оценить течение заболевания и избежать операции в случаях агрессивного неконтролируемого варианта болезни.

Какие факторы влияют на эффективность хирургического лечения?

В различных исследованиях предпринимались попытки путем одно- и многофакторного анализа выделить наиболее значимые факторы, которые можно было бы использовать для отбора пациентов для хирургического лечения. Babiera [29] по результатам мультифакторного анализа сообщил о значимости единственного метастатического очага и отсутствии экспрессии HER2/neu. По данным Blanchard [22], независимыми факторами прогноза являются количество метастатических очагов и рецепторный статус опухоли. В этих исследованиях, а также в исследовании Gnerlich [21] локализация метастазов не имела принципиального значения. Напротив, Neuman [33] сообщил о высокой эффективности оперативного лечения только в группе больных с изолированными костными метастазами. Недавнее проспективное исследование Soran [17], проведенное в Турции, подтвердило эти данные. Информация, которую мы имеем сегодня, подтверждает тот факт, что эффект оперативного

лечения непостоянен, и продолжаются попытки выделить наиболее значимые предиктивные факторы, с помощью которых можно было бы избирательно подходить к решению о необходимости выполнения операции.

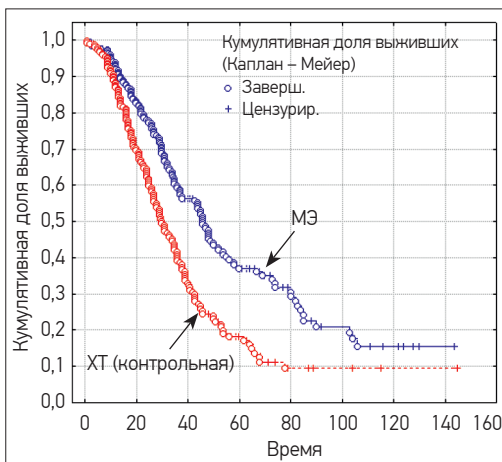
Какова роль лучевой терапии?

Можно ли лучевую терапию рассматривать как альтернативу операции? Есть ли необходимость в послеоперационной лучевой терапии при ПРРМЖ? Эти вопросы изучены недостаточно. Наибольшее внимания заслуживает известное исследование Rapiti [19], в котором проведен анализ эффективности лучевой терапии как самостоятельного вида местного лечения и в сочетании с операцией, результаты были опубликованы в 2010 г. [40]. Из 8761 больной, вошедшей в исследование, 3905 не были прооперированы, но 1473 подверглись лучевой терапии. 2070 больным были выполнены органосохраняющие операции, а 2786 больных подверглись мастэктомии. В последующем лучевая терапия проведена соответственно 882 и 1103 больным. Получены следующие результаты: средняя продолжительность жизни составила 14 мес. в группе без операции, 23 мес. – в группе органосохраняющего лечения и 28 мес. – в группе, подвергшейся мастэктомии ($P = 0,0001$). Если проводилась только лучевая терапия, но не операция, наблюдалось незначительное, но статистически достоверное увеличение продолжительности жизни по сравнению с больными, не получившими никакого местного лечения (16 против 13 мес., $P = 0,0003$). Дополнительная лучевая терапия улучшала выживаемость также после органосохраняющего лечения (28 мес. против 20 мес., $P = 0,0001$), но не после мастэктомии (28 мес. против 28 мес., $P = 0,9$). Относительное снижение риска смерти по результатам многофакторного анализа составило 42% после мастэктомии, 28% – после органосохраняющего лечения и 10% – после лучевой терапии. Из приведенного анализа следует, что основная роль в местном лечении принадлежит мастэктомии, в отдельных случаях в качестве альтернативы можно рассматривать органосохраняющее лечение и/или лучевую терапию.

Результаты научно-исследовательской работы Российского общества онкомаммологов (2016)

В 2016 г. опубликованы результаты крупного кооперированного исследования, проведенного в РФ [41]. Проанализированы результаты лечения 608 больных ПРРМЖ в период с 1990 по 2015 г. по данным 5 лечебных учреждений: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова (191 больная), НИОИ им. П.А. Герцена (176 больных), РОНЦ им. Н.Н. Блохина (197 больных) и Ростовского научно-исследовательского онкологического института (44 больных). Исследуемая и контрольная группы формировались ретроспективно. В исследуемую группу включались больные ПРРМЖ, которым было выполнено удаление первичной опухоли, проводилась системная противоопухолевая терапия. В контрольной группе больным проводилась только системная противоопухолевая терапия. Группы формировались «методом пар», т. е. каждой пациентке из исследуемой группы подбирались пациентка со схожими прогностическими характеристиками из контрольной группы. Средний период наблюдения составил 56 мес. (наименьший – 34 мес. в НИОИ им. П.А. Герцена и наиболее продолжительный – в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И.

Рисунок 2. Общая выживаемость больных ПРРМЖ в исследуемой и контрольной группах



Мечникова – 118 мес.). На **рисунке 2** графически представлены отдаленные результаты лечения пациенток обеих групп.

Наибольшие потери, связанные с гибелью больных от прогрессирования заболевания, наблюдались в течение первых 3 лет наблюдения. Уже на первом году наблюдения зарегистрированы различия в показателях выживаемости между группами, с течением времени разрыв увеличивался. 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 первой группе – 35 мес., в контрольной – 23 мес. ($p < 0,01$). Прогрессирование через 3 года в исследуемой группе наблюдалось у 54% больных, в контрольной группе – у 77%, через 5 лет – соответственно у 71% и 90% больных ($p < 0,01$). Среднее время до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составило 12 мес., в контрольной – 8 мес. ($p < 0,02$).

Наиболее эффективным удаление первичной опухоли оказалось при локализации отдаленных метастазов 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 составила 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, при поражении нескольких органов и систем различия между группами были менее значимыми или отсутствовали.

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

В подгрупповом анализе обнаружено значимое влияние на эффективность оперативного лечения влияние 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 статистически недостоверно ($p = 0,09$). Медиана общей выживаемости составила 27 мес. против 21 мес.

Из биологических характеристик опухоли наиболее значимым фактором, определяющим высокую эффективность оперативного лечения, оказалась высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов. У больных с высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона удаление первичной опухоли увеличивало среднюю продолжительность жизни с 34 мес. до 49 мес. ($p = 0,005$). В группе больных с низким уровнем экспрессии удаление первичной опухоли также несколько улучшает прогноз, но не столь значимо – средняя продолжительность жизни составила 33 мес. против 26 мес. в контрольной группе ($p = 0,001$). При анализе влияния HER2-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. При «чистых» краях резекции медиана выживаемости составила 39 мес., при наличии опухолевых клеток в краях резекции и отсутствии информации о краях резекции – 22 мес. и 29 мес. соответственно, примерно такой же показатель у неоперированных больных – 23 мес. ($p = 0,0000$).

При мультифакторном анализе категориальных переменных наиболее неблагоприятными факторами, существенно увеличивающими риск смерти от РМЖ, оказались: репродуктивный возраст больной, множественный характер поражения (более 3 очагов в одном органе), висцеральные метастазы

(особенно в печень) или поражение нескольких органов и систем, отсутствие ответа на системную терапию, отсутствие экспрессии ER/PR, неудаленная первичная опухоль, у оперированных больных рак в краях резекции.

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 группы сопоставимы по основным факторам прогноза. Основным результатом исследования является доказанный факт, что удаление первичной опухоли при ПРПМЖ оправданно, т. к. достоверно увеличивает продолжительность жизни с 23 до 35 мес. ($p < 0,01$). Конечно, не всем больным ПРПМЖ 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 одного органа, наличии ответа на системное лечение, высокой экспрессии ER/PR, возможности достижения «чистых» краев резекции. При других параметрах эффект от операции менее значим или отсутствует.

Полученная информация крайне важна для практических онкологов, т. к. 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.

Обобщая изложенное выше, следует заключить, что ряд вопросов относительно удаления первичной опухоли при ПРПМЖ все еще требует дальнейших доказательных исследований: 1) оптимальное время операции; 2) значимость «чистоты» краев резекции; 3) значимость подмышечной лимфодиссекции; 4) роль лучевой терапии; 5) определение наиболее значимых признаков, которые помогут выбрать пациентов для хирургического лечения и получить наилучший эффект. Для

выводов необходимо продолжение наблюдения за пациентами в рандомизированных исследованиях, которые уже упоминались, кроме того, ожидается публикация результатов других рандомизированных исследований с альтернативным дизайном (в т. ч. рандомизация только пациентов, ответивших на системное лечение). А тем временем, имея огромный массив ретроспективной информации, следует относиться к удалению первичной опухоли как к экономичному, малотравматичному и эффективному методу локального контроля, способному повлиять в некоторых случаях и на отдаленные результаты при ПРРМЖ.

Эффективность хирургического лечения отдаленных метастазов при РМЖ

Известно, что больные с одиночными отдаленными метастазами, получающие агрессивное комбинированное лечение, демонстрируют на удивление высокие показатели выживаемости. Многие из них после такого лечения десятилетиями живут без признаков рецидива заболевания [42]. Термин «олигометастатическая болезнь» был впервые предложен Hellmann and Weichselbaum в 1995 г. [43]. Он подразумевал клинические случаи с низким метастатическим потенциалом, когда контроль над заболеванием достигается с помощью локальных методов терапии. Это, по мнению авторов, специфическое промежуточное состояние между локальной потенциально излечимой болезнью и некурабельным метастатическим состоянием.

Положительный эффект локальных терапевтических методов доказан при многих опухолях. При саркоме Ewing дополнительная лучевая терапия на метастатические очаги, в т. ч. тотальное облучение легких, увеличивает 5-летнюю выживаемость с 20% до 40% [44]. При колоректальном раке хирургическое лечение одиночных метастазов в печени и легких достоверно улучшило отдаленные результаты, 28% больных прожили более 5 лет [45, 46]. Если раньше потенциальная курабельность определялась технической возможностью удаления опухоли, то с появлением новых методов локального воздействия, таких как стереотаксическая радиохирurgia (СРХ),

радиочастотная абляция, криотерапия, возможности значительно расширились, и особенно актуальными стали вопросы отбора пациентов. Эти биологические закономерности распространяются и на РМЖ. При этом необходимо сказать, что современные подходы к системному лечению, его индивидуализация существенно увеличили продолжительность жизни больных метастатическим РМЖ. Публикации по результатам длительного наблюдения в British Columbia (2150 больных) [47] и MD Anderson Center (1581 случай) [48] продемонстрировали среднюю продолжительность жизни около 22 мес., а у 16,6% больных с полным регрессом опухоли этот показатель увеличился до 41,8 мес. Существенное увеличение длительности жизни больных генерализованным РМЖ с помощью эффективного системного лечения делает вопросы локальной терапии особо актуальными. Этот тезис подтверждают данные E. Barlett [49]. Он использовал базу данных National Inpatient Sample (США) для изучения частоты применения метастазэктомии при опухолях наиболее часто встречающихся локализаций: колоректальном раке, раке легкого, РМЖ и меланоме за период 2000–2011 гг. Именно в такой последовательности распределяется частота выполнения метастазэктомии в зависимости от локализации первичной опухоли. Частота метастазэктомии значительно возросла за указанный период при всех локализациях: в 6,8 раза – при колоректальном раке, в 5,8 раза – при раке легкого, в 5,5 раза – при РМЖ, в 4 раза – при меланоме. При РМЖ хирургическое лечение выполнялось наиболее часто при метастазах в головной мозг. В качестве основного критерия использовался показатель ААРС (average annual percentage change).

Метастазы в печень

Метастатическое поражение печени выявляется более чем у половины больных РМЖ, чаще тогда, когда уже диагностировано множественное поражение других органов. Хорошо изучена высокая эффективность хирургического лечения метастазов в печени при колоректальном раке. Но могут ли эти данные быть экстраполированы на опухоли других локализаций?

В отличие от метастазов колоректального рака в печень, метастазы при РМЖ являются истинным проявлением генерализации и редко носят изолированный характер. Всего у 5% больных РМЖ диагностируются одиночные изолированные метастазы в печени [50, 51]. При проведении одной химиотерапии средняя продолжительность жизни таких больных составляет лишь 19 мес., появление таксанов принципиально ситуацию не изменило – этот показатель увеличился до 22–26 мес. [52]. Интересные данные опубликовал Qi-wen Chen в 2016 г. [53]. Из 78 больных РМЖ с метастатическим поражением печени, получавших лечение в Шанхайском онкологическом центре, у 16 по результатам биопсии был диагностирован первичный гепатоцеллюлярный рак, при этом все больные были инфицированы вирусами гепатита В или С. Авторы рекомендуют всем больным РМЖ, инфицированным вирусами гепатита, у которых диагностируются изолированные очаги в печени, выполнять биопсию печени для избежания ошибки в диагнозе.

Проведенные ретроспективные исследования убедительно доказывают, что хирургическое лечение при солитарных метастазах РМЖ в печени значительно удлиняет жизнь больных (табл. 2). В большинстве исследований получены результаты, сопоставимые с результатами при колоректальном раке: 5-летняя выживаемость варьирует в пределах 20–60%, наилучшие показатели получены при достижении резекции R0, отсутствии признаков прогрессирования заболевания, одиночных метастазах, отсутствии внепеченочных метастазов, в ряде более поздних исследований указывается на значимость биологических характеристик опухоли. Т.С. Чуа в 2011 г. опубликовал результаты мета-анализа 19 исследований по результатам лечения 553 больных с метастатическим поражением печени при РМЖ [68]. Он отмечает, что достаточно малое количество больных нуждается в таком лечении (в среднем 1,8 случая в год). Оперативному лечению в каждом из центров подвергались в основном больные с длительным безрецидивным периодом. Среднее время до выявления метастазов в печени составило 40 мес. (23–77 мес.). Смертность и частота осложнений после лечения были крайне низкими – соответственно 0% и

6%, что подтверждает безопасность такого подхода при возросших технических возможностях. Средняя продолжительность жизни составила 40 мес. (от 15 до 74 мес.), а 5-летняя выживаемость – 40% (21–80%). Независимыми факторами прогноза у таких больных согласно выводам метаанализа являются опухоль в краях резекции и отсутствие гормональных рецепторов в опухоли.

Adam [65] анализировал результаты лечения 460 случаев метастатического поражения печени при РМЖ из 41 центра во Франции за период 1983–2004 гг. После хирургического лечения 5-летняя выживаемость составила 41%, 10-летняя – 22%, а средняя продолжительность жизни – 45 мес.

Adam et Aloia [60] опубликовали одно из наиболее масштабных наблюдений из одного центра. За 20-летний период 85 больных подверглись оперативному лечению метастазов в печени. Средняя продолжительность жизни составила 46 мес., а 5-летняя выживаемость – 41%. При этом все пациенты получали системное лечение.

Таблица 2. Результаты хирургического лечения одиночных метастазов РМЖ в печень

Исследование	Кол-во больных	Средняя продолжительность жизни, мес.	5-летняя выживаемость, %
Schneebaum [54]	6	42	нет данных
Raab [55]	34	42*	22
Santoro [56]	15	44	38
Selzner [57]	17	24	22
Yoshimoto [58]	25	34	27
Pocard [59]	65	47	46**
Adam R. et Aloia [60]	85	46	41
Thelen [61]	39	нет данных	42
Sakamoto [62]	34	36	21
Vlastos [63]	31	63	61
Elias [64]	54		34
Adam [65]	460	45	41
Bacalbasa [66]	43	32	58
Ye T. [67]	28		53

* Для больных с морфологически подтвержденной радикальной резекцией, при паллиативной резекции средняя продолжительность жизни составила 5 мес., 5-летняя выживаемость – 0%.
 ** 4-летняя выживаемость.

Magiani [69] сообщил о результатах лечения 51 больного РМЖ с метастазами в печень в Институте Кюри. В исследование вошли больные с 1–4 метастазами в печени, отсутствием признаков прогрессирования на фоне системного лечения, отсутствием других метастазов, за исключением костных. Была сформирована контрольная группа со схожими характеристиками. Анализ показал убедительное преимущество хирургического лечения метастазов в печени (relative risk 3,04, $p = 0,0001$ в пользу хирургического лечения).

В работе Roscard [59] 3-летняя выживаемость составила 71%, 4-летняя – 46% по результатам лечения 69 больных. Единственным значимым прогностическим фактором была длительность безрецидивного периода более 48 мес. Vacalbasa [66] сообщил о результатах лечения 43 больных. Средняя продолжительность жизни составила 32 мес., 5-летняя выживаемость – 58%. Наилучшие показатели были у больных с гормонозависимой опухолью, размерами метастазов менее 5 см, 1–3 метастазами.

Многие авторы указывают на значимость длительности безрецидивного периода – более благоприятный прогноз у больных с безрецидивным периодом более 24–36 мес., отсутствием внепеченочных метастазов и признаков прогрессирования заболевания [67, 70–72]. В последние годы во многих работах подчеркивается значимость биологических характеристик опухоли: отсутствия гормональных рецепторов, трижды негативного иммуногистотипа [64, 72–74]. В работе Elias [64] при анализе результатов лечения 54 случаев относительный риск смерти возрастал в 3,5 раза при отсутствии гормональных рецепторов в опухоли.

При отборе пациентов для хирургического лечения метастазов в печени большинство авторов сходятся во мнении, что необходимы: 1) отсутствие метастатического поражения за пределами печени (за исключением одиночных метастазов в легких и костях); 2) возможность достижения R0 резекции, т. е. «чистых» краев. Maksan [75] указывает, что лишь 10% больных РМЖ, у которых диагностированы метастазы в печени, являются подходящими кандидатами для хирургического лечения. При этом при сохраненной функции печени может быть

резецировано до 70% ее объема без риска осложнений [76].

Необходимо отметить, что существуют альтернативные методы локального контроля, появление которых существенно расширило терапевтические возможности. Речь идет о радиочастотной абляции (РЧА), криохирургии, лазеротерапии. Эти методы могут применяться открыто, лапароскопически, с помощью чрескожной навигации под общей или местной анестезией. В Anderson Cancer Center в период 1987–2000 гг. 21 больная РМЖ подверглась резекции и/или радиочастотной абляции по поводу изолированных метастазов в печени [77]. Метастазы были диагностированы в среднем через 35 мес. после радикального лечения. Средний период до прогрессирования составил 40 мес., 3 года без рецидива заболевания прожили 55% больных.

В исследовании Tasci [78] изучалась эффективность лапароскопической РЧА. В исследуемой группе продолжительность жизни составила 47 мес., а в контрольной группе, которая была сформирована методом пар, получавшей только системное лечение, – всего 9 мес. ($p = 0,0001$).

Еще одно крупное исследование проведено в Германии [79]. Оно интересно достаточно тяжелым контингентом испытуемых. 59 больных в период 2006–2010 гг. получали локальное лечение по поводу метастатического поражения печени при РМЖ: РЧА или интерстициальную радиотерапию или радиоэмболизацию. Критериями включения были исчерпанные возможности лекарственной терапии, невозможность резекции всех видимых очагов. Допускалось наличие метастазов других локализаций без признаков прогрессирования. Все больные ранее подвергались различным вариантам лечения (подавляющее большинство получило более 2 линий химиотерапии, у 19 выполнялись резекции по поводу метастазов), средняя длительность периода от момента выявления метастазов в печени до лечения в рамках исследования составила 22 мес., а среднее количество метастатических очагов в печени – 13 (от 1 до 88). Средний диаметр наибольшего очага составил 4,9 см (от 1 до 14 см). У 29 из 59 больных имелись метастазы других локализаций. Средняя продолжительность жизни от даты лечения в исследовании составила 21,9 мес., от момента выявления метастазов

в печени – 56,3 мес. Наиболее значимыми независимыми прогностическими факторами оказались: увеличение печени – более 1376 мл (этот феномен остался без объяснения), размер наибольшего метастаза – более 3,9 см, 3 и более линий химиотерапии до лечения, достижение локального контроля после лечения. Наличие стабильных внепеченочных метастазов прогностического значения не имело. Авторы делают практические выводы о том, что наиболее подходящими кандидатами для подобного лечения являются больные с размером метастатического очага не более 4 см, получавших не более 2 линий химиотерапии ранее, со стабильными не менее 12 мес. внепеченочными метастатическими очагами.

Надо отметить, что определенный скептицизм в отношении РЧА и других интервенционных методов существует вследствие отсутствия четкого подхода к отбору пациентов и, соответственно, очень неоднозначных результатов. Эти методы требуют дальнейшего изучения, в настоящее время они используются у больных, которым выполнение резекции печени невозможно по каким-либо причинам, или как адъювантная часть при выполнении резекции.

Метастазы в легкие

Приблизительно у 3% больных РМЖ выявляются одиночные образования в легких, лишь 40% из них, по данным McDonald [80], являются метастазами. Если лечебная роль резекции легкого при одиночном метастазе до конца не ясна, то диагностическая не вызывает сомнений.

В **таблице 3** отражены результаты 8 ретроспективных исследований.

В двух исследованиях проведено ретроспективное сравнение результатов хирургического и медикаментозного лечения (чаще химиотерапии). В работе Staren [82] средняя продолжительность жизни после оперативного лечения составила 55 мес., тогда как при лекарственной терапии этот показатель был значительно ниже – 33 мес. В исследовании Murabito [86] с большим количеством больных это различие оказалось более существенным – 79 мес. при хирургическом лечении и всего 9 мес. – при химиотерапии.

Наиболее успешным хирургическое лечение метастазов РМЖ в легкие оказалось у больных с длительным безрецидивным периодом (12–36 мес.) [81, 84, 89], при морфологическом подтверждении радикальности резекции [83, 85, 89], а также при высокой экспрессии гормональных рецепторов в опухоли [81]. В наиболее крупном из проведенных исследований, включавшем 467 больных, наилучшие показатели получены у больных с безрецидивным периодом после первичного лечения более 36 мес., а также подтвержденной морфологически радикальной резекцией метастазов – 5-летняя выживаемость составила 50%, 10-летняя – 25% [89].

По результатам немецкого проспективного исследования (81 больная) независимыми факторами прогноза являются резекция R0 (средняя продолжительность жизни 103 мес. против 23 мес. при R1, $p = 0,001$), размер метастаза до 3 см, количество не более 2, наличие экспрессии гормональных рецепторов [90].

Большинство авторов рекомендуют всем больным РМЖ с изолированными одиночными образованиями в легких выполнять резекцию если не с лечебной, то с диагностической целью. Всего 30–40% этих образований оказываются

Таблица 3. Результаты хирургического лечения одиночных метастазов РМЖ в легкие

Исследование	Кол-во больных	Средняя продолжительность жизни, мес.	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Lanza [81]	37	47	50	нет данных
Staren [82]	33	55	35	нет данных
McDonald [83]	60	42	38	8
Simpson [84]	17	нет данных	62	нет данных
Livartowski [85]	40	70	54	нет данных
Murabito [86]	86	79*	80*	60*
Planchard [87]	125	50	45	нет данных
Yoshimoto [88]	90	нет данных	54	нет данных
Friedel [89]	467	50**	45**	26**

* При условии выполнения радикальной резекции.

** При условии продолжительности безрецидивного периода до выявления метастазов в легких 36 мес. и более.

метастазами РМЖ, в остальных случаях диагностируются опухоли другого морфологического строения, в основном первичный рак легкого. Активная тактика способствует своевременной диагностике и проведению адекватного лечения.

Метастазы в головной мозг

Диагностируются примерно у 10–15% больных РМЖ. Ассоциированы с определенным биологическим типом опухоли (HER2/neu+, трижды негативным), молодым возрастом, метастатическим поражением легких, коротким безрецидивным периодом. Продолжительность жизни у таких больных варьирует в пределах от 2 до 16 мес. Неблагоприятными факторами прогноза являются биологический тип опухоли, наличие множественных очагов, лептоменингеальное поражение, прогрессирование экстракраниальных очагов [91, 92]. Лишь у 17% этих больных наблюдается изолированное поражение головного мозга, прогноз в таких случаях значительно более благоприятный, нередко удается достичь длительной стабилизации [93]. В последние годы частота выявления метастатического поражения головного мозга при РМЖ увеличилась вследствие использования более совершенных диагностических методов, а также более эффективного контроля генерализованного процесса и возросшей продолжительности жизни больных. При HER2/neu+ РМЖ у больных, получающих трастузумаб, частота поражения головного мозга достигает 25%, чего не наблюдалось в отсутствие трастузумаба [94]. Наиболее вероятная причина – увеличение

продолжительности жизни таких больных и, следовательно, вероятности появления признаков краниального поражения, которое происходит в позднем периоде болезни.

В большинстве случаев метастазы в головной мозг манифестируют после появления поражения других органов. В 70–80% случаев это олигометастазы, т. е. не более 3-х. Количество метастазов является важным прогностическим фактором и определяет лечебную стратегию. Метастазы в головной мозг, как правило, сопровождаются выраженной очаговой симптоматикой, и лечение направлено на быстрое купирование симптомов с помощью кортикостероидов или тотального облучения головного мозга. Обычно эффект от такого лечения сохраняется не более 2–3 мес. Наиболее распространенная методика облучения – облучение фракциями 2,5 Гр в течение 14 дней до суммарной дозы 35 Гр.

При олигометастатической форме поражения головного мозга хирургическое лечение или СРХ в сочетании с тотальным облучением головного мозга (ТОГМ) может существенно удлинить жизнь. Необходимо указать, что для таких пациентов чрезвычайно важно в результате лечения улучшение качества жизни и функционального состояния. Уже этот результат лечения является значимым, не говоря о продлении жизни. Поэтому при оценке эффективности лечения метастазов этой локализации учитывается не только выживаемость – приоритетными являются купирование симптомов болезни и отсутствие выраженных побочных эффектов терапии.

В **таблице 4** отражены результаты 6 ретроспективных исследований.

Таблица 4. Результаты хирургического лечения одиночных метастазов РМЖ в головной мозг

Исследование	Кол-во больных	Вид лечения	Средняя продолжительность жизни, мес.	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Salvati [95]	9 25	Хир. Хир. + ЛТ	15 28	Нет данных 20*	Нет данных
Kocher [96]	8	Хир. + ЛТ	37	38	20
Pieper [97]	63	Хир. ± ЛТ ± х/т	16	17	Нет данных
Wronski [98]	70	Хир. (9), хир. + ЛТ (71)	15	7	Нет данных
Fokstuen [99]	10	Хир. + ЛТ	21	Нет данных	Нет данных

* Выживаемость более 3 лет

Больным может быть предложено хирургическое лечение при наличии одиночного операбельного метастатического поражения головного мозга и хорошем системном контроле диссеминированного процесса. В нескольких рандомизированных исследованиях доказано увеличение продолжительности жизни у таких больных [100, 101]. В крупном исследовании Wronski [98] не было выявлено различий в выживаемости у больных с изолированным поражением головного мозга и при сочетанном метастатическом поражении головного мозга и легких, не обнаружено также зависимости продолжительности жизни от длительности периода от первичного лечения до выявления поражения ЦНС, размера очагов, возраста. Значимыми факторами оказались рецепторный статус опухоли, лептоменингеальное поражение, а также проведение ТОГМ.

P.V. De Leso в 2015 г. опубликовал результаты лечения 144 больных РМЖ с метастазами в головной мозг [102]. Средняя продолжительность жизни составила 7,3 мес. Независимыми прогностическими факторами оказались HER2/neu статус, трижды негативный статус, отсутствие хирургического лечения и CPX. У подавляющего большинства больных с HER2/neu+ статусом основной причиной смерти было локальное прогрессирование, тогда как у больных с трижды негативной опухолью – системное. Авторы предлагают изучать различные подходы с учетом биологического типа опухоли. Для пациентов с HER2/neu+ статусом, по мнению авторов, должна проводиться более агрессивная местная терапия, тогда как при трижды негативном раке акцент должен быть сделан на системное лечение.

В последние 10 лет активно изучается возможность использования CPX. Преимущества методики заключаются в минимальном поражении окружающих метастатический очаг тканей. CPX не требует длительной госпитализации и сопровождается минимальной токсичностью (табл. 5).

Результаты применения CPX лучше, чем при использовании только тотального облучения головного мозга. Установлено, что метод CPX неэффективен при размерах метастазов более 3–3,5 см. Рандомизированных исследований прямого сопоставления эффективности хирургического лечения

Таблица 5. Результаты стереотаксической радиохирургии при одиночных метастазах РМЖ в головной мозг

Автор	Кол-во больных	Средняя продолжительность жизни, мес.
Firlík [103]	30	13
Amendola [104]	68	7,8 1-летняя выживаемость – 32%
Lederman [105]	43	7,5 2-летняя выживаемость – 12,8%
Combs [106], 2004	62	Длительность периода без прогрессирования – 9 мес.
Goyal [107]	43	13
Akyurek [108]	49	19
Cho [109]	131	15,7
Jaboin [110]	100	12,3

и CPX не проводилось. Выбор той или иной методики должен проводиться индивидуально. В случаях, когда имеется большой метастатический очаг с выраженным отеком головного мозга, предпочтителен хирургический метод. При локализации очага в труднодоступных хирургическим путем очагах, например, в мозжечке, предпочтителен неинвазивный метод.

В последние годы все большее внимание уделяется особенностям течения заболевания и ответу на проводимое лечение при различных биологических подтипах РМЖ. В работе E. Cho [109] изучены результаты лечения CPX большой РМЖ с метастазами в головной мозг. Средняя продолжительность жизни при ER+/HER2-, ER+/HER2+, ER-/HER2+ и ER-/HER2- статусе оказалась соответственно 16, 26, 23 и 7 мес. Во всех группах, за исключением трижды негативного рака, CPX (в т. ч. повторные процедуры) значительно увеличивала продолжительность жизни и обеспечивала удовлетворительный локальный контроль даже при множественных очагах. Большинство специалистов сходятся во мнении, что: 1) для больных с 1–4 очагами в головном мозге и удовлетворительным общим статусом сочетание локальных методик (хирургия, CPX) с ТОГМ приводят к лучшему местному контролю, чем только ТОГМ (1-й уровень доказательности); 2) при сочетании локальных методик и ТОГМ достоверно

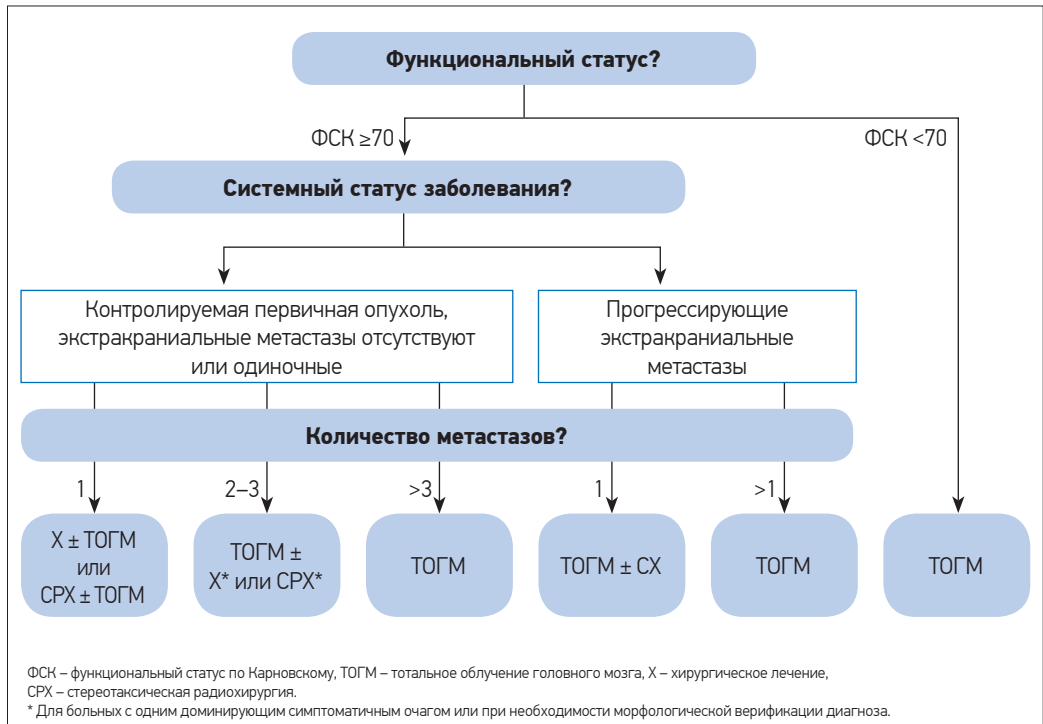
увеличивается продолжительность жизни при одиночном очаге, при 2 и более – увеличение недостоверно; 3) СРХ сопоставима по эффективности с комбинацией СРХ и тотального облучения (2-й уровень доказательности); 4) необходимы дополнительные исследования роли и методики ТОГМ как компонента комбинированной терапии при олигометастатическом поражении головного мозга с учетом токсических нейрокогнитивных эффектов; 5) комбинация оперативного лечения и ТОГМ равна по эффективности комбинации СРХ и ТОГМ (2-й уровень доказательности); 6) оперативное лечение в комбинации с ТОГМ превосходит по эффективности только операцию или только ТОГМ (1-й уровень доказательности); в случаях большого размера очага (более 3 см) или «масс-эффекта», вызывающего смещение более 1 см, оперативное лечение дает лучший результат, чем СРХ (2-й уровень доказательности). Методики дополнительной локальной лучевой терапии, а также СРХ в 2–3 сеанса в настоящее время изучаются.

Выбор оптимальной комбинации лечебных методик, включая химиотерапию, производится с учетом возраста больной, функционального статуса, степени распространения экстракраниального процесса и возможностей его контроля, предшествующего лечения, количества очагов в головном мозге (рис. 3).

Метастазы в кости

Эта локализация метастазов РМЖ наиболее частая и, как правило, наиболее ранняя. Примерно у 17–37% больных метастатическим РМЖ определяются только костные метастазы. У 25% больных метастазы в кости являются случайной находкой, у остальных сопровождаются различными симптомами. Появление опухолевых клеток в костной ткани приводит к активации остеокластов и деструкции кости. Наиболее частым симптомом костных метастазов является боль, типичные осложнения – патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия.

Рисунок 3. Алгоритм выбора метода лечения метастатического поражения головного мозга при РМЖ



Средняя продолжительность жизни больных с метастазами РМЖ в кости – 21–34 мес. при адекватном системном лечении, а 5-летняя выживаемость составляет 24–39% [111, 112]. При ER-опухолях выживаемость достоверно хуже [111, 113], при трижды негативном раке продолжительность жизни составляет всего 9,9 мес. При одиночных костных метастазах продолжительность жизни при адекватном лечении достигает 65 мес. [114]. Лечение костных метастазов многокомпонентное и включает химио- или гормонотерапию, бисфосфонаты, противоболевую лучевую терапию – локальную или системную.

Хирургическое лечение при метастазах РМЖ в кости используется в нескольких случаях: при угрозе патологического перелома или возникшем переломе, при компрессии спинного мозга или нервных стволов. Примерно 18% больных с костными метастазами подвергаются оперативному лечению [111, 115]. Цели хирургического лечения в таких случаях – восстановить мобильность и уменьшить болевой синдром. Наиболее часто оперативные пособия выполняются при метастатическом поражении трубчатых костей, поражении позвоночника. Это паллиативные операции, выполняемые для стабилизации костей. На продолжительность жизни оперативное лечение костных метастазов не влияет [116]. Wegener [114] указывает на улучшение выживаемости после ортопедической резекции R0 по сравнению с R1, R2 при отсутствии висцеральных метастазов и подчеркивает преимущества эндопротезирования по сравнению с различными техниками остеосинтеза.

С лечебной целью хирургическое лечение выполняется при изолированном поражении грудины. Несколько исследованиями доказано увеличение продолжительности жизни у таких больных после полного или частичного удаления грудины. Наиболее крупное исследование включало 52 больных [117]. После хирургического лечения 5-летняя выживаемость составила 60%.

Литература

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 – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. 250 с.

2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., 2011. С. 178, 261-264.

3. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001.

4. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб., 1997: 26-35.

5. Viadana E, Bross ID, Pickren JW. An autopsy study of some routes of dissemination of cancer of the breast. *Br J Cancer*, 1973, 27: 336-340.

6. Baum M, Demichelli 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.

7. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ. Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. *Lancet Oncol*, 2003, 4: 760-8.

8. Fisher B, Grunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res*, 1983, 43: 1488-92.

9. Grunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res*, 1979, 39: 3861-5.

10. Kaufmann M, Henderson IC, Egnofer E. Therapeutic management of metastatic breast cancer. *Consensus Development in Cancer Therapy*. Berlin, NY: de Gruyter, 1989: 67-8, 71, 77-8, 84.

11. Nash CH, Jones SE, Moon TE et al. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. *Cancer*, 1980, 46: 2380-8.

12. Vincent MD, Powles TJ, 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.

13. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1983, 1: 776-86.

14. 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.

- 15.** Campbell MJ, Scott J, Maecker HT et al. Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91: 163-71.
- 16.** 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 Oct, 16(13): 1380-8.
- 17.** Soran A et al. ASCO 2016. Abstract 1005.
- 18.** Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*, 2002, 132: 620-627. doi: 10.1067/msy.2002.127544.
- 19.** 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. doi: 10.1200/JCO.2005.04.2226.
- 20.** Fields RC, Donna BJ, 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): 3345-3351. doi: 10.1245/s10434-007-9527-0.
- 21.** Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. 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): 2187-2194. doi: 10.1245/s10434-007-9438-0.
- 22.** Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*, 2008, 247(5): 732-738. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181656d32.
- 23.** Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, Winer EP, Golshan M. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115: 7-12. doi: 10.1007/s10549-008-0101-7.
- 24.** Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. 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: 1146-1151. doi: 10.1016/j.ejso.2009.03.012.
- 25.** Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Ernst MF. 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.
- 26.** Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IY breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol*, 2013 Sep, 20(9): 2828-34.
- 27.** Headon H, Wazir U, Kasem A et al. Surgical treatment of the primay tumor improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(5): 863-7.
- 28.** Akay CL, Ueno NT, Chisholm GB, Hortobagyi GN, Woodward WA, Alvarez RH, Bedrosian I, Kuerer HM, Hunt KK, Huo L, Babiera GV. Primary tumor resection as a component of multimodality treatment may improve local control and survival in patients with stage IV inflammatory breast cancer. *Cancer*, 2014, 120: 1319-1328. doi: 10.1002/cncr.28550.
- 29.** 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(6): 776-782.
- 30.** Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, Winer EP, Golshan M. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115: 7-12. doi: 10.1007/s10549-008-0101-7.
- 31.** Dominici L, Najita J, Hughes M, Niland J, Marcom P, Wong YN, Carter B, Javid S, Edge S, Burstein H, Golshan M. Surgery of the primary tumor does not improve survival in stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129: 459-465. doi: 10.1007/s10549-011-1648-2.
- 32.** Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, Khan SA. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer*, 2008, 113: 2011-2019. doi: 10.1002/cncr.23870.
- 33.** Neuman HB, Morrogh M, Gonen M et al. Stage IY breast cancer in the era of targeted therapy. *Cancer*, 2010, 116: 1226-33.
- 34.** Pathy NB, Verkooijen HM, Taib NA, Hartman M, Yip CH. Impact of breast surgery on survival in

women presenting with metastatic breast cancer. *Br J Surg*, 2011, 98: 1566-1572. doi: 10.1002/bjs.7650.

35. Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, Martínez-Ruiz F, Chirivella I, Bosch A, Martínez-Agulló A, Lluch A. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast*, 2011, 20: 548-554.

36. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Portielje JE, van de Water W, van der Velde S, Ernst MF, van de Velde CJ, Liefers GJ. Surgery in metastatic breast cancer: Patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38: 52-56. doi: 10.1016/j.ejso.2011.10.004.

37. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, Akashi-Tanaka S. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep*, 2009, 21: 827-832.

38. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A et al. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg*, 2009, 198: 511-5.

39. Rao R, Feng L, Kuerer HM et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IY breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 1696-702.

40. Hong Ly B, Vlastos G, Rapiti E et al. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori*, 2010, 96: 947-54.

41. Божок А.А., Топузов Э.Э., Зикиряходжаев А.Д., Сухотько А.С., Хайленко В.А., Шатова Ю.С., Климов Н.А., Палтуев Р.М. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2016, 12(4): 17-24. DOI:10.17650/1994-4098-2016-12-4-17-24.

42. Holmes FA, Buzdar AU, Kau S-W et al. Combined-modality approach for patients with isolated recurrences of breast cancer – the M.D. Anderson experience. *Breast Dis*, 1994, 7: 7-20.

43. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 8-10.

44. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al. Ewing s tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 Cooperative Ewing s Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 3044-52.

45. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4575-80.

46. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*, 1996, 77: 1254-62.

47. Chia SK, Speers CH, 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: 973-9.

48. Rahman ZU, Frye DK, Smith TL et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer*, 1999, 85: 104-11.

49. Barlett EK, Simmons KD, Wachtel H et al. The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade. *Cancer*, 2015, 121(5): 747-57.

50. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases – incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med*, 1991, 84: 714-716.

51. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J*, 1988, 81: 1109-1112.

52. Atalay G, Biganzoli L, Renard F et al. Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases in the anthracycline-taxane era. *Breast cancer Res Treat*, 2002, 76(Suppl 1): 47.

53. Chen Qi-wen, Li Hai-jin, Chen Ya-nan et al. Hepatic lesions detected after mastectomy in breast cancer patients with hepatitis background may need to undergo liver biopsy to rule out second primary hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE*, 2016, 11(1).

54. Schneebaum S, Walker MJ, Young D et al. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol*, 1994, 55: 26-32.

55. Raab R, Nussbaum KT, Behrend M et al. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res*, 1998, 18: 2231-2233.

56. Santoro E, Vintucci C, Carlini M et al. Liver metastases of breast carcinoma. Results of surgical resection Analysis of 15 operated cases. *Chir Ital*, 2000, 52: 131-137.

57. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery*, 2000, 127: 383-389.

- 58.** Yoshimoto M, Tada T, Saito M et al. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 59: 177-184.
- 59.** Pocard M, Pouillart P, Asselain B et al. Hepatic resection for breast metastases: results and prognosis (65 cases). *Ann Chir*, 2001, 126: 413-420.
- 60.** Adam R, Aloia T, Krissat J et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg*, 2006, 244: 897-907 (discussion 907-8).
- 61.** Thelen A, Benckert C, Jonas S et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol*, 2008, 97(1): 25-9.
- 62.** Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: prognostic analysis of 34 pts. *World J Surg*, 2005, 29(4): 524-7.
- 63.** Vlastos G, Smith D, Singletary E et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in pts with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11: 869-74.
- 64.** Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg*, 2003, 185(2): 158-64.
- 65.** Adam R, Chiche L, Aloia T et al. Association Française de Chirurgie. Hepatic resection for non-colorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*, 2006, 244: 524-535.
- 66.** Bacalbasa N, Dima SO, Purtan-Purnichescu R et al. Role of surgical treatment in breast cancer liver metastases: a single center experience. *Anticancer Res*, 2014, 34(10): 5563-8.
- 67.** Ye T, Yang B, Tong H, Zhang H et al. Long-term outcomes of surgical resection for liver metastasis from breast cancer. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(139): 688-92.
- 68.** Chua TC, Saxena A, Liauw W et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2011, 47(15): 2282-90.
- 69.** Mariani P, Servois V, De Rycke Y et al. liver metastases from breast cancer: surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected pts. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(12): 1377-83.
- 70.** Caralt M, Bilbao I, Cortes J et al. Hepatic resection for liver metastases as part of the oncosurgical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10): 2804-10.
- 71.** D Annibale M, Piovanello P, Cerasoli V et al. Liver metastases from breast cancer: the role of surgical treatment. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(66): 1858-62.
- 72.** Treska V, Cerna M, Liska V et al. Surgery for breast cancer liver metastases – factors determining results. *Anticancer res*, 2014, 34(3): 1281-6.
- 73.** Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA et al. resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery*, 2012, 151(5): 710-6.
- 74.** Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18: 26-32.
- 75.** Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26: 209-212.
- 76.** Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*, 1997, 26: 1176-1181.
- 77.** Singletary SE, Walsh G, Vauthey J-N et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *The Oncologist*, 2003, 8: 241-251.
- 78.** Taşçı Y, Aksoy E, Taskin HE et al. A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver. *HPB (Oxford)*, 2013, 15: 789-93.
- 79.** Seidensticker M, Garlipp B, Scholz S et al. Locally ablative treatment of breast cancer liver metastases: identification of factors influencing survival (the Mammary cancer microtherapy and interventional study (MAMMA MIA) study. *BMC Cancer*, 2015, 15: 517.
- 80.** McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58: 1599-1602.
- 81.** Lanza LA, Natarajan G, Roth JA et al. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54: 244-248.

- 82.** Staren ED, Salerno C, Rongione A et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg*, 1992, 127: 1282-1284.
- 83.** McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58: 1599-1602.
- 84.** Simpson R, Kennedy C, Carmalt H et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Aust N Z J Surg*, 1997, 67: 717-719.
- 85.** Livartowski A, Chapelier A, Beuzeboc P et al. Surgical excision of pulmonary metastasis of cancer of the breast: apropos of 40 patients. *Bull Cancer*, 1998, 85: 799-802.
- 86.** Murabito M, Salat A, Mueller MR et al. Complete resection of isolated lung metastases from breast carcinoma results in a strong increase survival. *Minerva Chir*, 2000, 55: 121-127.
- 87.** Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliendo R et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer*, 2004, 100: 28-35.
- 88.** Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110: 485-91.
- 89.** Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RG et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 22: 335-344.
- 90.** Meimarakis G, Ruttinger D, Stemmler J et al. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in pts with breast cancer. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95: 1170-80.
- 91.** Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol*, 2005, 167: 913-20.
- 92.** Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer pts with central nervous system metastases. *Cancer*, 2007, 110: 2640-7.
- 93.** Berghoff AS, Bago-Horvath Z, Ilhan-Mutlu A et al. Brain-only metastatic breast cancer is a distinct clinical entity characterised by favourable median overall survival time and a high rate of long-term survivors. *Br J Cancer*, 2012, 107: 1454-8.
- 94.** Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 2003, 97: 2972-2977.
- 95.** Salvati M, Capoccia G, Orlando ER et al. Single brain metastases from breast cancer: remarks on clinical pattern and treatment. *Tumori*, 1992, 78: 115-117.
- 96.** Kocher M, Muller RP, Staar S et al. Long-term survival after brain metastases in breast cancer. *Strahlenther Oncol*, 1995, 171: 290-295.
- 97.** Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE et al. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 1997, 4: 481-490.
- 98.** Wronski M, Arbit E, McCormick B et al. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*, 1997, 80: 1746-1754.
- 99.** Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 62: 211-216.
- 100.** Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990, 322: 494-500.
- 101.** Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*, 1993, 33: 583-590.
- 102.** De leso PB, Schrick U, Rosenfelder N et al. A 12-year review of treatment outcomes. *Breast*, 2015, 24(4): 426-33.
- 103.** Firlirk KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereo-tactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7: 333-8.
- 104.** Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Gamma knife radiosurgery in the treatment of patients with single and multiple brain metastases from carcinoma of the breast. *Cancer J*, 2000, 6: 88-92.
- 105.** Lederman G, Wronski M, Fine M. Fractionated radiosurgery for brain metastases in 43 patients with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 65: 145-54.
- 106.** Combs SE, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Edler L, Debus J. Treatment of cerebral metastases from breast cancer with stereotactic radiosurgery. *Strahlenther Oncol*, 2004, 180: 590-6.

- 107.** Goyal S, Prasad D, Harrell F, Matsumoto J, Rich T, Steiner L. Gamma knife surgery for the treatment of intracranial metastases from breast cancer. *J Neurosurg*, 2005, 103: 218-23.
- 108.** Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK, Mathews LA et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 2007, 30: 310-4.
- 109.** Cho E, Rubinstein E, Stevenson P et al. The use of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer: who benefits most? *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149(3): 743-9.
- 110.** Jaboin JJ, Ferraro DJ, DeWees TA et al. Survival following gamma knife radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *Radiat Oncol*, 2013, 29(8): 131.
- 111.** Scuibba DM, Gokaslan ZL, Suk I et al. Positive and negative prognostic variables for pts undergoing spine surgery for metastatic breast disease. *Eur Spine J* 2007, 16(10):1659-67.
- 112.** Sherry MM, Greco FA, Johnson DH et al. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. *Am J Med*, 1986, 81: 381-386.
- 113.** Wang M, Jensen AB, Morgen SS et al. Survival analysis of breast cancer subtypes in pts with spinal metastases. *Spine*, 2014, 39(19): 1620-7.
- 114.** Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J et al. Analisis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2012, 13: 232.
- 115.** Wedin R, Bauer HC, Rutqvist LE. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 pts. *Cancer*, 2001, 92(2): 257-62.
- 116.** De Oliveira MF, Rotta JM, Botelho RV. Survival analysis in pts with metastatic spinal disease: the influence of surgery, histology, clinical and neurologic status. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 2015, 73(4).
- 117.** Incarbone M, Nava M, Lequaglie C et al. Sternal resection foe primary or secondary tumors. *J Thorac cardiovasc Surg* 1997, 114: 93-99.