

Божок А.А.<sup>3</sup>, Топузов Э.Э.<sup>2</sup>, Семиглазов В.Ф.<sup>1</sup>, Климов Н.А.<sup>2</sup>, Касянова М.Н.<sup>2</sup>,  
Овсянников А.А.<sup>2</sup>

## Эффективность хирургического лечения при метастатическом раке молочной железы

1 - ФГБУ НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; 2 - Северо-западный Государственный Медицинский Университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; 3 - ФБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

*Bozhok A.A., Topuzov Je.Je., Semiglazov V.F., Klimov N.A., Kasjanova M.N., Ovsjanikov A.A.*

### Efficacy of surgical treatment for metastatic breast cancer

#### Резюме

У каждой десятой больной раком молочной железы (РМЖ) в момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы. В статье представлены результаты анализа отдаленных результатов лечения 191 больной диссеминированным РМЖ. Установлено, что удаление первичной опухоли при впервые выявленном диссеминированном раке молочной железы увеличивает среднюю продолжительность жизни с 26 мес. до 38 мес. (log-rank  $p < 0,01$ ). Трехлетняя общая выживаемость увеличивается с 49% до 71% (log-rank  $p = 0,001$ ), а пятилетняя - с 18% до 47% (log-rank  $p = 0,001$ ). 9% больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся мастэктомии, живы 10 лет и более. Относительный риск смерти при наличии отдаленных метастазов после удаления первичной опухоли уменьшается на 34%. По результатам многофакторного анализа наилучшие результаты после выполнения мастэктомии получены при локализации отдаленных метастазов в костях и мягких тканях, при высокой экспрессии рецепторов стероидных гормонов, отсутствии гиперэкспрессии HER2/neu, люминальном А типе, положительном ответе на системную предоперационную терапию и при условии достижения чистых краев резекции.

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

#### Summary

In 11.5% of breast cancer patients distant metastases are detected at diagnosis. The results of treatment of 191 patients are presented. Removal of the primary tumor in case of newly diagnosed advanced breast cancer increases the mean duration of life from 26 months up to 38 months. ( $p < 0.01$ ). 3-year overall survival increases from 49% to 71% ( $p = 0.001$ ), and a 5-year survival - from 18% to 47% ( $p = 0.001$ ). 9% of patients with metastatic breast cancer who underwent mastectomy, live 10 years and more. The relative risk of death in the presence of distant metastases after resection of primary tumor, on average decreases by 34%. By multivariable analysis the best results after mastectomy were obtained in the localization of distant metastases in the bones and soft tissues, high expression of steroid hormone receptors, the absence of overexpression of HER2/neu, luminal A type, positive response to preoperative systemic therapy and attaining free surgical margins.

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

#### Введение

Рак молочной железы, по-прежнему, является одной из главных проблем клинической онкологии в связи с тем, что частота этого заболевания остается самой высокой среди злокачественных опухолей у женщин по всему миру. В России рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости у женщин и составляет 20,3% [3]. По данным Мерабишвили в 2006 г. в России зарегистрировано 50 292 первичных больных РМЖ, при этом доля больных с IV стадией процесса составила 11,5%. [1].

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% [1,3,18]. Однако достижения в лечении метастатического рака молочной железы позволили существенно повлиять на течение заболевания, продлить жизнь и улучшить качество жизни больных [2]. 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.

Таблица 1.

	Выполнена мастэктомия при наличии отдаленных метастазов (N=95)	Контрольная группа (адекватная противоопухолевая терапия без операции) (N=96)
<b>Возраст</b>		
• < 50 лет	32	47
• ≥Старше 50 лет	63	49
<b>Локализация отд. мтс</b>		
• Мягкие ткани и отд. л/У	19	25
• Кости	38	42
• Печень	17	17
• Легкие	18	12
• Множественное поражение	4	
<b>Рецепторный статус</b>		
• ER/PgR + положительные	52	50
• ER/PgR- отрицательные	43	46
<b>HER2/neu</b>		
• Гиперэкспрессия (+++)	23 (из них 5 получили таргетную терапию)	26
• Негативный	72	70
<b>Таргетная терапия</b>	5	6
<b>Ответ на предоперационную системную терапию.</b>		
• Есть ответ	54	
• Нет ответа	27	
• Без лечения	14	

Существует множество публикаций, доказывающих целесообразность хирургического лечения определенной части больных метастатическим РМЖ. Более 25% больных после такой терапии живут 15 лет более [28,35,38]. На сегодняшний день наиболее дискуссионным вопросом являются критерии отбора больных для подобного лечения и нет четкого представления, что играет детерминирующую роль: локализация метастазов, чувствительность к системному лечению и биологические характеристики опухоли или же комбинация этих факторов.

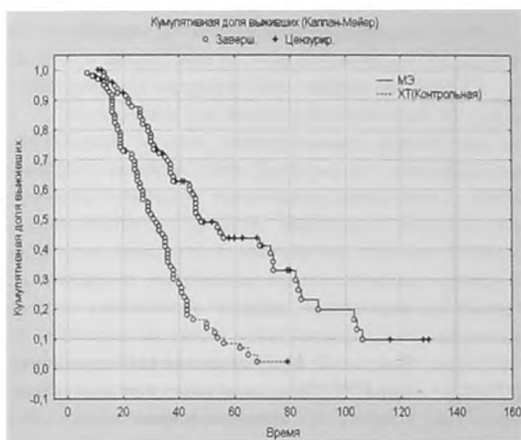
## Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты лечения 191 больной первично- распространенным раком молочной железы (ПРМЖ), находившихся на обследовании и лечении в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период с 1990 по 2011 гг. Больные ретроспективно были разделены на 2 группы. В первую группу вошли больные ПРМЖ, которым было выполнено удаление первичной опухоли и проводилась системная противоопухолевая терапия. В контрольной группе больным проводилась только системная противоопухолевая терапия. По локализации метастазов, их количеству, биологическим характеристикам опухоли группы существенно не отличались (таблица 1). Для оценки величины ответа опухоли на лечение в работе использованы критерии эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST. Для микроскопической оценки степени и характера патоморфоза опухоли применялась классификация Miller-Payne. Началом исследования явилась дата

гистологического или цитологического подтверждения диагноза. Конец исследования - дата последнего визита больной или смерть больной от РМЖ. Использована программа корреляционного однофакторного и многофакторного анализа. Выживаемость больных вычислялась по методу Каплан-Майера, оценивалась 1, 3, 5- и 10- летняя выживаемость. Для сравнения выживаемости использовался критерий log-rank. Использована модель пропорциональных рисков по Коксу для вычисления относительного риска летального исхода.

## Результаты и обсуждение

В исследуемую группу (хирургическое лечение и системная терапия) вошло 95 больных, в контрольную группу (только системная противоопухолевая терапия) включено 96 больных. Изучена 1-,3-,5- и 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость. На рис. 1. графически представлены отдаленные результаты лечения обеих групп. Наибольшие потери, связанные с гибелью больных от прогрессирования заболевания, наблюдались в течение первых трех лет наблюдения. При этом в группе, где была выполнена мастэктомия, 3-летний период пережили 71% больных, в группе контроля лишь 47% , 5 летняя выживаемость составила соответственно 49% и 18% (p<0,001). 10-летняя общая выживаемость в первой группе составила 9%, в контрольной группе все больные умерли от прогрессирования основного заболевания. Медиана выживаемости в первой группе составила 38 мес., в контрольной 26 мес. (p<0,001). Прогрессирование через 3 года в первой группе возникало у 59%, в контроль-



$p < 0,001$

**Рисунок 1. Общая выживаемость больных ПРРМЖ в исследуемой и контрольной группе.**

ной группе у 95% ( $p < 0,01$ ). Через 5 лет прогрессирование наблюдалось в исследуемой группе у 71% больных, в контрольной группе - у 100% больных. Среднее время до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составило 18 месяцев, в контрольной 12 месяцев. ( $p < 0,05$ ). В исследуемой группе зарегистрировано снижение относительного риска смерти на 34%.

Проведен анализ влияния ряда признаков, а также их сочетаний на эффективность удаления первичной опухоли при ПРРМЖ. В однофакторном анализе наиболее значимыми признаками оказались: локализация отдаленных метастазов, их количество, ответ на системную противоопухолевую терапию, биологические характеристики опухоли - экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu, молекулярный тип опухоли, «чистота» краев резекции.

Наиболее эффективным удаление первичной опухоли оказалось при локализации отдаленных метастазов в кости и мягкие ткани.

При метастазах в кости 1, 3 и 5-летняя выживаемость в группе больных, подвергшихся мастэктомии ( $n=38$ ) составила соответственно 100%, 76%, 69%. Медиана выживаемости 45,5 мес. В группе контроля ( $n=42$ ) 1-летняя выживаемость 100%, 3-летняя - 48%, 5-летняя - 13%, медиана выживаемости - 35,5 мес. ( $p=0,001$ ). Среднее время до прогрессирования в исследуемой группе составило 28 мес., в контрольной - 16 мес. ( $p=0,002$ ).

У 43 больных наблюдались мягкотканые метастазы. 18 из них на фоне проведенной системной терапии была выполнена мастэктомия, 25 больных подвергались только системной терапии. Почти все больные имели множественный характер метастатического поражения - шейные, загрудные лимфоузлы, контралатеральная молочная железа, кожные сателлиты. При метастазах в мягкие ткани 1-, 3- и 5-летняя выживаемость в группе больных, подвергшихся мастэктомии ( $n=18$ ) составила соответственно 100%, 63% и 43%. 23,6% оперированных пациентов прожили 10 лет и более. Медиана

выживаемости составила 43 мес. В группе контроля ( $n=25$ ) 1-летняя выживаемость составила 100%, 3-летняя - 31%, 5-летняя - 20%, медиана выживаемости - 30 мес. ( $p=0,001$ ). Медиана времени до прогрессирования в исследуемой группе составила 28 мес., в контрольной 16 мес. ( $p=0,002$ ).

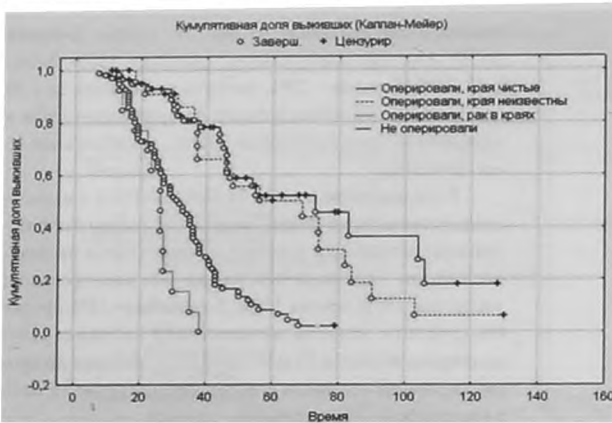
В исследование вошли 34 больные РМЖ с одиночными метастазами в печень, из них 17 больным была выполнена мастэктомия. 1-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 94% против 74% в контрольной; 3-х летняя - 80% против 15%, 5-ти летняя - 16% против 0% ( $p=0,001$ ). Медиана выживаемости составила соответственно 45 мес. и 19 мес. ( $p=0,002$ ). Медиана до прогрессирования составила в исследуемой группе 15 мес., в контрольной 7 мес. ( $p=0,01$ ).

Изолированные метастазы в легкие наблюдались у 30 больных, в 18 случаях была выполнена мастэктомия. 1-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 100% против 91% в контрольной группе; 3-летняя - соответственно 55% против 15%; 5 летняя - 19% и 0% ( $p=0,02$ ). Медиана выживаемости составила 29,5 мес. при комбинации хирургического и системного лечения и 17,5 мес. при использовании только лекарственной терапии ( $p=0,01$ ). Медиана времени до прогрессирования в исследуемой группе составила 13 мес. против 6 мес. в контрольной группе ( $p=0,04$ ).

Количество отдаленных метастазов также оказалось значимым прогностическим фактором. При одном или двух метастазах в единственном органе выполнение мастэктомии значимо влияло на показатели выживаемости ( $p=0,001$ ). Но при трех и более очагах разницы в выживаемости между группами не получено ( $p=0,07$ ).

При анализе значимости ответа на системное лечение также получен убедительный положительный результат. При наличии частичного или полного регресса в ответ на системное лечение удаление первичной опухоли увеличивало 3-летнюю выживаемость до 83% по сравнению с 48% в контрольной группе, а 5-летнюю до 60% против 23% ( $p=0,0001$ ). Медиана выживаемости при наличии ответа на системную терапию составила в исследуемой группе 45 мес., а в контрольной 27 мес. ( $p < 0,05$ ). При отсутствии ответа на системное лечение различие в показателях выживаемости в группах статистически недостоверно ( $p=0,3$ ). Медиана общей выживаемости составила 31 мес. против 24 мес.

В однофакторном анализе подтверждено, что чрезвычайно большое влияние на течение диссеминированного РМЖ, в том числе после удаления первичной опухоли, оказывают ее биологические характеристики. Анализ показал, что наиболее эффективным хирургическое лечение оказалось в случае высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, и также при отсутствии гиперэкспрессии HER2/neu. При этом следует отметить, что подавляющее число больных с гиперэкспрессией HER2/neu не получало таргетной терапии. Таргетные препараты (трастузумаб) в исследуемой группе применялись у 5 из 23 больных и у 6 из 26 в контрольной.



**Рисунок 2: Кумулятивная выживаемость при ПРМЖ в зависимости от «чистоты» краев резекции.**

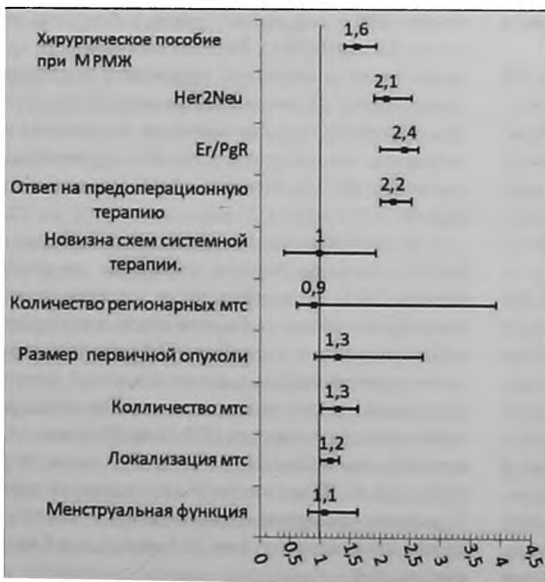
У больных с высоким уровнем экспрессии рецепторов стероидных гормонов удаление первичной опухоли увеличивало среднюю продолжительность жизни с 33 мес. до 48,5 мес. ( $p=0,003$ ). В группе больных с низким уровнем экспрессии рецепторов стероидных гормонов также отмечено значимое, однако менее выраженное, влияние удаления первичной опухоли на течение заболевания – средняя продолжительность жизни составила 31 мес. против 23 мес. в контрольной группе ( $p=0,001$ ). Более выражен эффект мастэктомии при HER2/neu-негативном РМЖ, чем при HER2/neu-положительном РМЖ (в отсутствие таргетной терапии) – средняя продолжительность жизни 44 мес. в группе с МЭ против 29,5 мес. в контрольной группе ( $p=0,01$ ). При гиперэкспрессии HER2/neu различия не столь выражены: 27 мес. против 22 мес. ( $p=0,04$ ). При оценке результатов хирургического лечения в зависимости от биологического типа опухоли оказалось, что наиболее выраженный положительный эффект мастэктомии наблюдается при люминальном типе А (53 мес. против 36 мес.  $p<0,001$ ). Отмечено менее выражен-

ное, но также достоверное увеличение продолжительности жизни при трижды негативном типе РМЖ (33,5 мес. против 24 мес.,  $p<0,001$ ), при HER2-негативном РМЖ – 28 мес. против 17,5 ( $p=0,04$ ). При люминальном типе В различия в выживаемости между группами не получено: средняя продолжительность жизни составила 26 мес. в обеих группах ( $p>0,05$ ).

В группе с МЭ важным фактором оказалась так называемая «чистота» краев резекции (рисунок 2). При «чистых» краях резекции медиана выживаемости составила 43 мес., при наличии опухолевых клеток в краях резекции и у не оперированных больных медиана составила 26 мес. ( $p=0,0001$ ).

Второй задачей исследования являлось проведение одно и многофакторного анализа и выявление основных прогностических факторов как в общей группе больных ( $n=191$ ) (рисунок 3), так и отдельно в группе, где применялось хирургическое лечение. ( $n=95$ ) (рисунок 4).

В группе больных после мастэктомии в результате многофакторного анализа выделены важнейшие незави-



**Рисунок 3: Основные факторы риска. Однофакторный анализ всей выборки (N=191)  $2 = 94,613$ ,  $df=11$ ,  $p=0,00001$**

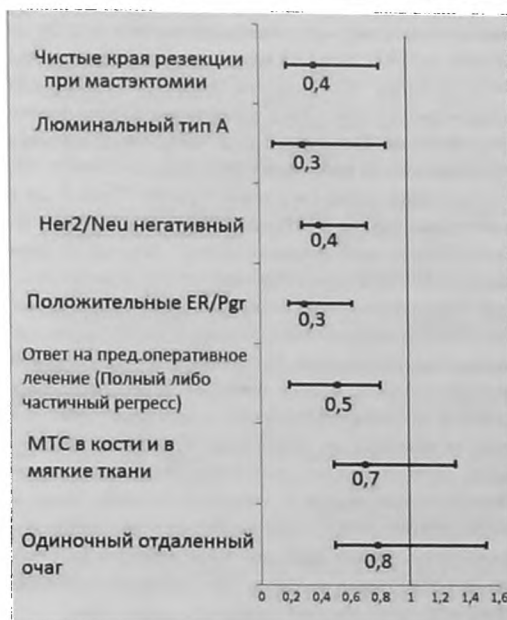
симые факторы (категориальные переменные) прогноза, которые в дальнейшем могут использоваться при отборе кандидатов для хирургического лечения (рисунок 4.)

Так же, как и при анализе всей выборки, при многофакторном анализе категориальных переменных не оказывали влияния такие факторы, как менструальная функция, количество регионарных метастазов, степень злокачественности ( $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что выделение показаний к выполнению МЭ при ПРРМЖ на основании полученных прогностических факторов требует взвешенного подхода. Немаловажным является общесоматическое и психоэмоциональное состояние пациентки. На основании наших данных при многофакторном анализе категориальных переменных наиболее неблагоприятными факторами, при которых риск смерти "максимальный" являются: множественный риск поражения (более 3 очагов, относительный риск (ОР) = 1,9 95%ДИ(1,6-2,4),  $p < 0,01$ ); висцеральные метастазы (ОР 1,9, 95%ДИ (1,4-2,7),  $p < 0,01$ ); отсутствие ответа на предоперационную системную терапию (ОР 1,8 95%ДИ (1,3-2,5),  $p < 0,01$ ); ЭР- статус (ОР 2,6 95%ДИ (2,1-3,1),  $p < 0,01$ ); гиперэкспрессия Her2neu (ОР 2,2 95%ДИ (1,9-2,7),  $p < 0,01$ ). Важно при выполнении операций добиваться чистых краев резекции, что уменьшает относительный риск смерти с 2,1 при наличии опухолевых клеток в краях резекции до 0,4 при «чистых» краях ( $p < 0,01$ ).

До настоящего времени не существует единого стандарта лечения больных первично-диссеминированным РМЖ. Удаление первичной опухоли таким больным обычно не рекомендуется. Более того, распространено мнение, что такой подход может даже стимулировать прогрессирование заболевания [7,13,19,23,26]. 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 ренессанс интереса к проблеме контроля первичной опухоли при ПРРМЖ [5,6,8,9,18,22, 28-34].

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 [25,32,37]. Есть результаты целенаправленных иммунологических исследований об активации иммунной системы и улучшении соматического статуса после удаления первичной опухоли [11]. Установлено, что некоторые опухоли, в том числе РМЖ, способны индуцировать иммуносупрессию и за счет секреции цитокинов ускорять прогрессирование болезни. Выявлена прямая корреляция степени иммуносупрессии и количества циркулирующих микрометастазов опухоли [10].

Подтверждение эффективности удаления первичной опухоли при ПРРМЖ получено в клинической практике, однако все опубликованные исследования носят ретроспективный характер [11-15, 22,23,28]. Наиболее



$$2 = 57,155, df = 7, p = 0,00001$$

Рисунок 4. Основные факторы риска. Многофакторный анализ категориальных переменных в группе после мастэктоми.

крупные исследования проведены Rapiti E. (2006) [33] и Khan S.A.(2002) [27, 28]. Так, в работе Rapiti E. были выделены основные прогностические 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 снизило относительный риск смерти на 40% по сравнению с больными, получившими только паллиативное лечение ( $P=0,049$ ).

Подобные результаты получены в работе Khan S.A.(2002). Также ретроспективно изучены результаты лечения крупной выборки 16023 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.

Результаты проведенного исследования по основным показателям совпадают с приведенными зарубежными работами. Радикальная мастэктоми при впервые выявленном РМЖ при условии достижения чистых краев резекции снижает относительный риск смерти на 34%.

Увеличивается медиана общей выживаемости с 26 до 38 мес. ( $p < 0,01$ ). 3-летняя выживаемость 71%, 5-летняя 49%, 10-летняя -9%. Удаление первичной опухоли при олигометастатическом РМЖ увеличивает и время до прогрессирования. Так, через 3 года наблюдения в группе с МЭ прогрессия наступала у 59% больных против 95% у получавших только системную терапию. Через 5 лет в контрольной группе прогрессия наступала в 100% случаев, у 71% при выполнении МЭ  $p < 0,05$ . Конечно, не всем больным ПРРМЖ может быть предложена подобная тактика. Важнейшим результатом проведенного исследования является определение с помощью многофакторного анализа основных прогностических факторов для данной группы пациентов, а также факторов, предсказывающих наиболее высокую эффективность удаления первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов. Наилучшими кандидатами для подобного лечения являются больные с одиночными метастазами в мягкие ткани и кости, ЭР/ПР+, HER2-, хорошим ответом на предоперационную системную терапию, возможностью достижения «чистых» краев резекции при удалении первичной опухоли.

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

## Выводы

1. Радикальная мастэктомия при впервые выявленном «олигометастатическом» раке молочной железы снижает относительный риск смерти на 34%.

2. При проведении многофакторного анализа для больных с впервые выявленным «олигометастатическим» РМЖ наиболее значимыми факторами оказались:

- количество отдаленных мтс,
- локализация,

- экспрессия ЭР/ПР, HER2
- молекулярный тип опухоли
- удаление первичной опухоли

Наиболее благоприятный прогноз у больных с одиночными Мтс в мягких тканях/костях, ЭР/ПР+, HER2-, подвергшихся радикальному удалению первичной опухоли с чистыми краями резекции.

3. При проведении многофакторного анализа в группе больных с впервые выявленным «олигометастатическим» РМЖ, подвергшихся хирургическому лечению первичной опухоли, наиболее значимыми факторами оказались:

- количество отдаленных мтс,
- локализация
- экспрессия ЭР/ПР, HER2
- молекулярный тип опухоли
- ответ на предоперационную системную терапию (полный регресс/ЧР),
- вид системного лечения,
- «чистота» краев резекции при выполнении мастэктомии.

Наилучшими кандидатами для хирургического лечения являются больные с одиночными метастазами в мягкие ткани и кости, ЭР/ПР+, HER2-, с хорошим ответом на предоперационную системную терапию, возможностью достижения «чистых» краев резекции. ■

*Божок А.А., Топузов Э.Э., Семиглазов В.Ф., Климов Н.А., Касянова М.Н., Овсяников А.А., ФГБУ НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; Северо-западный Государственный Медицинский Университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; ФБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; Автор, ответственный за переписку - Божок Алла Александровна, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул.Ленинградская, 68, Тел. +7(812)5968603.*

## Литература:

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб- 2011 с-178, 261-264
2. Семиглазов В.Ф. Моисеенко В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб-1997г. с 26-35.
3. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001.
4. Топузов Э.Э. Семиглазов В.В. Рак молочной железы. Москва. МЕДпресс- 2009 г. с- 6.
5. Babiera G.V., Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol. 2006;13(6):776-782.
6. Bafford A.C., Burstein H.J., Barkley C.R. et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. Breast Cancer Res Treat 2009;115:7u12.
7. Baum M., Demicheli R., Hrushesky W. et al. Does surgery unfavorably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? Eur J Cancer 2005; 41: 508-15.
8. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg 2008;247(5):732u40.
9. Cady B., Nathan N.R., Michaelson J.S. et al. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. Ann Surg Oncol 2008;15(12):3384u95.
10. Campbell M.J., Scott J., Maecker H.T. et al. Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005;91:163u71.
11. 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.
12. 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(5):973-979.
  13. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. *Lancet Oncol* 2003; 4: 760-8.
  14. Comen E.A., Norton L., Massague J. Размер опухоли, поражение лимфоузлов и прогноз при раке молочной железы: биология важнее анатомии. *J Clin Oncol* 2011;5(4):185-7, 191-213.
  15. Danna E.A., Sinha P., Gilbert M. et al. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res* 2004;64(6):2205-11.
  16. Falkson G., Gelman R., Falkson C.I. et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9:2153-61.
  17. Fehm T., Sagalowsky A., Clifford E. et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. *Clin Cancer Res* 2002;8:2073-84.
  18. 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(12):3345-3351.
  19. Fisher B., Grunduz N., Saffer E.A. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43: 1488-92.
  20. Giordano SH, Buzdar AU, Kau SW, et al. Improvement in breast cancer survival: results from M.D. Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000. // *Proc Am Soc Clin Oncol* .-2002; 21: 54a.
  21. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer*. 2004;100(1):44-52.
  22. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D. et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2173-4.
  23. Grunduz N, Fisher B, Saffer E.A. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39: 3861-5.
  24. Hodgson NC, Gulenchyn K.Y. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *J Clin Oncol*. 2008;26(5):712-720.
  25. Hortobagyi G.N., Smith T.L., Legha S.S. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:776-86.
  26. Kaufmann M, Henderson I.C., Egnofer E. Therapeutic management of metastatic breast cancer. Consensus Development in Cancer Therapy. Berlin; NY: de Gruyter, 1989. P. 67-8, 71, 77-8, 84.
  27. Khan S.A., Stewart A.K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4):620-7; *Curr Surg* 2004;61(3):251-5.
  28. Khan SA. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer? *Oncology*. 2007;21(8):924-931.
  29. Lang J.E., Babiera G.V. Locoregional resection in stage IV breast cancer: tumor biology, molecular and clinical perspectives. *Surg Clin North Am* 2007;87(2):527-38.
  30. Leung A.M., Vu H.N., Nguyen K.A. et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res* 2009;116:6.
  31. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2694-2696.
  32. Nash C.H. III, Jones S.E., Moon T.E. et al. Prediction of outcome in metastatic breast cancer treated with adriamycin combination chemotherapy. *Cancer* 1980;46:2380-8.
  33. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G. Полное удаление первичной опухоли улучшает выживаемость при метастатическом раке молочной железы. *J Clin Oncol* 2007;1(1):26-32.
  34. Ruterkamp J., Voogd A.C., Bosscha K. et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:9-16.
  35. Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(11):1137-1142.
  36. 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.
  37. Vincent M.D., Powles T.J., Skeet R. et al. An analysis of possible prognostic features of long term and short term survivors of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1059-65.
  38. Wood WC. Breast surgery in advanced breast cancer: local control in the presence of metastases. *Breast*. 2007;16(suppl 2):S63-S66.