
ОБЗОРЫ

УДК: 618.19-006.6-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА)

Д.Д. Пак, Л.В. Болотина, А.С. Сухотко

*ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена», г. Москва
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: a.s.sykhotko@mail.ru*

Обзор посвящен основным методам комплексного лечения генерализованного рака молочной железы. Проведен анализ международных исследований, целью которых явилась оценка эффективности хирургического лечения как этапа комплексного лечения больных раком молочной железы IV стадии. Рассмотрена роль современной лекарственной терапии как фактора, увеличивающего общую выживаемость.

Ключевые слова: рак молочной железы, комплексное лечение.

CURRENT ASPECTS OF COMPREHENSIVE TREATMENT FOR ADVANCED BREAST CANCER
(LITERATURE REVIEW AND ANALYSIS OF ORIGINAL MATERIAL)

D.D. Pak, L.V. Bolotina, A.S. Suhotko

*P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow
3, 2-nd Botkinsky pr., Moscow-125284, Russia, e-mail: a.s.sykhotko@mail.ru*

The review is devoted to the treatment methods for advanced breast cancer. The analysis of international studies aimed to assess the efficacy of surgical treatment for stage IV breast cancer patients was carried out. The role of the current drug therapy as a factor contributing to increase in the overall survival was studied.

Key words: breast cancer, comprehensive treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее положение среди злокачественных заболеваний у женщин во всем мире. В первую очередь это затрагивает промышленно развитые страны Европы, США и Канаду. Статистика заболеваемости колеблется в широких пределах в разных странах, например, уровень заболеваемости в некоторых штатах США превышает 130 на 100 тыс. женщин. Средний уровень заболеваемости в России составляет 46 на 100 тыс. женщин. Удельный вес впервые выявленных больных с I–II стадией в России составляет 63 %, с III стадией – 26,1 %, с IV стадией – 10,0 % [2]. Гематогенное метастазирование рака молочной железы характеризуется многообразием поражения отдаленных органов и тканей: легких (6,3–31,8 %), печени (35–40 %), костей (5,2–27,6 %), режее яичников, кожи [34]. Лечение больных метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. В НАСИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2013. № 5 (59)

стоящее время не существует единого стандарта лечения РМЖ IV стадии. В середине прошлого века считалось, что удаление первичного очага у больных раком молочной железы IV стадии нецелесообразно, так как это не оказывает существенного влияния на общую выживаемость, а, наоборот, может стимулировать дальнейший рост метастазов [6, 13].

Однако со временем стало все больше появляться клинических исследований, доказывающих возможность повышения эффективности лечения МРМЖ путем включения хирургического метода в комплекс лечебных мероприятий. Хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия (ЛТ), направленная на первичную опухоль, могут существенно улучшить общую выживаемость [8, 14, 23, 26–28, 32, 33].

Первым крупным исследованием в этом направлении был материал на основе базы данных National Cancer Data Base of Surgeons Commission

on Cancer [10]. Была проанализирована эффективность локального и системного лечения у 16000 пациентов с РМЖ, зарегистрированных в период с 1990 по 1993 г., и установлено, что удаление первичной опухоли значительно увеличивает общую выживаемость (5-летняя выживаемость составила 18 % против 7 % в группе, где хирургическое вмешательство не выполнялось, $p < 0,001$). Другое исследование включало 9734 больных РМЖ, наблюдавшихся с 1988 по 2003 г. Выявлено, что у пациенток (47 %), которым выполнялось хирургическое удаление первичного очага, медиана выживаемости оказалась значительно лучше и составила 36 мес по сравнению с 21 мес у больных без хирургического лечения ($p < 0,001$) [16].

Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Швейцарии [4], которое включало 300 пациенток, получавших лечение с 1977 по 1996 г. Изучались общая выживаемость, преимущества хирургического удаления первичного очага и состояния краев резекции. Пятилетняя выживаемость у группы женщин, подвергшихся хирургическому вмешательству, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции составила 27 %, при их наличии – 16 %, у женщин с неизвестным статусом краев резекции – 12 %, у неоперированных пациенток – 12 % ($p = 0,0002$). Авторы также оценили результаты операции в 2 группах женщин, подвергавшихся и не подвергавшихся подмышечной лимфаденэктомии. Наилучшие результаты были получены при мастэктомии с удалением подмышечных лимфатических узлов, хотя эти различия не были значимыми. У больных с различной локализацией отдаленных метастазов результаты лечения значимо не отличались. Тем не менее данные стратифицированного анализа свидетельствовали о более выраженном эффекте комплексного лечения у женщин с метастазами, на момент постановки диагноза локализующимися только в костях. Авторы делают вывод о том, что удаление первичной опухоли увеличивает общую выживаемость при РМЖ IV стадии, особенно с метастазами в костях.

Биологическое обоснование для удаления первичной опухоли в случае доказанной метастатической болезни было сформулировано некоторыми исследователями. При удалении первичной опухоли один из источников дальнейшего метастазирования может быть ликвидирован [4, 9, 10,

20, 33], что, в свою очередь, позволяет улучшить результаты последующего системного лечения [8]. Исследования, проводимые на животных, позволяют предположить, что удаление первичной опухоли восстанавливает объем иммунной системы, так как опухоль оказывает воздействие на иммунную систему путем выделения иммуносупрессивных факторов. Сокращение числа опухолевых клеток может привести к повышению эффективности системной терапии, уменьшая риск возникновения химиорезистентных клеток.

M. Retsky et al. [30] проанализировали некоторые потенциальные недостатки хирургического лечения первичной опухоли. В исследовании сообщается, что удаление первичной опухоли может непосредственно стимулировать фактор роста (трансформирующий фактор роста β), что, в свою очередь, приводит к ускоренному росту отдаленных метастазов. В пользу включения хирургического метода в общие лечебные мероприятия свидетельствуют такие положительные моменты, как лучший ответ опухоли на системное лечение, за счет уменьшения объема опухолевой массы и уменьшения опухолевой интоксикации. Однако вопрос в том, действительно ли при удалении первичной опухоли пациенты живут дольше? [16].

Тем не менее отдельные исследователи рассматривают хирургическое вмешательство как оптимальный метод местного лечения первичной опухоли. Так, при ретроспективном анализе было обнаружено значительное увеличение общей выживаемости у больных РМЖ IV стадии, перенесших, помимо консервативного лечения, хирургическое удаление первичного очага ($p = 0,003$). Сравнение проводилось между двумя группами: I группу составили пациентки, которым выполнялось хирургическое лечение, направленное на удаление первичной опухоли, II группу – пациентки, которым хирургическое лечение не проводилось. Из 147 пациенток у 61 произведена мастэктомия. Медиана выживаемости в данной группе составила 3,52 года. Из этой группы у 36 пациенток метастатическое поражение было диагностировано непосредственно после операции, у 25 – перед хирургическим лечением. Согласно полученным данным улучшение общей выживаемости было только у пациенток, прооперированных до выявления метастазов. Выживаемость среди оперированных

позже не отличалась от таковой в группе больных без хирургического лечения [5].

Нами проанализированы непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 82 больных РМЖ IV стадии, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2005 по 2011 г., с метастатическим поражением различных органов. Изолированные метастазы в печени были выявлены у 16 (19,5 %) пациенток, в легких – у 17 (20,7 %), в костях – у 27 (33 %), множественные метастазы – у 22 (26,8 %). Средний возраст пациенток – 51 год (29–78 лет). Всем больным проводилось комплексное лечение, одним из этапов которого было хирургическое удаление первичного очага, в том числе радикальная мастэктомия по Маддену выполнена 47 (57,3 %), радикальная расширенная модифицированная мастэктомия – 23 (28,1 %), мастэктомия по Пирогову – 7 (8,5 %), реконструктивно-пластические операции – 5 (6,1 %) пациенткам. Предоперационное лечение получили 66 (80,5 %) больных: лекарственное лечение (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия) – 51 (62,2 %), лучевую терапию – 5 (6,1 %), сочетание лекарственной и лучевой терапии – 10 (12,2 %). У 16 (19,5 %) пациенток на первом этапе проводилось хирургическое удаление первичного очага в объеме радикальной расширенной модифицированной мастэктомии в связи с распадом опухоли и угрозой кровотечения. В послеоперационном периоде все больные получали дополнительное лечение. По данным планового морфологического исследования удаленных препаратов радикальный объем хирургического компонента в отношении первичного очага реализован во всех случаях (в краях резекции опухолевого роста не обнаружено), в отношении локорегионарного коллектора – у 75 (91,4 %) больных. Среднее количество удаленных регионарных лимфатических узлов – 13, среднее количество выявленных метастазов в регионарных лимфатических узлах – 3.

Эффективность проведенного предоперационного лечения оценивалась по следующим критериям: уменьшение первичного очага наблюдалось у 55 (67,1 %) больных, уменьшение пораженных лимфатических узлов – у 19 (23,2 %), уменьшение метастатических очагов – у 16 (19,5 %), исчезновение ранее определяемых метастатических очагов – у 3 (3,7 %). Стабилизация процесса достигнута у 11 (13,4 %), прогрессирование процесса наблюдалось

у 8 (9,7 %) пациенток. Медиана выживаемости, независимо от локализации метастазов, оказалась на 17 мес больше в группе больных, которым перед операцией проводили химио-, гормоно- или лучевую терапию, а также их комбинацию. В группе больных с метастатическим поражением костей, легких, печени, а также множественными метастазами медиана выживаемости составила 60, 34, 32 и 18,1 мес соответственно. Таким образом, паллиативная мастэктомия улучшает прогноз жизни больных раком молочной железы IV стадии. Лучший эффект от комплексного лечения, включающего хирургическое удаление первичного очага, отмечается у больных с метастатическим поражением костей, легких и/или плевры.

В целом, выживаемость больных с МРМЖ медленно, но неуклонно улучшается, а риск смерти снижается на 1–2 % в год [7, 24, 25, 36]. Скорее всего, это связано с развитием и применением методик современной системной терапии. Неуклонное улучшение результатов лечения может быть достигнуто при оптимизации системной терапии и возможности сочетания с различными методами локального лечения [22]. Целью лечения МРМЖ не обязательно должно быть уничтожение каждой раковой клетки. Эффективность лечения в течение длительного времени, без существенного отрицательного воздействия на организм в целом может быть достигнута путем использования менее токсичных препаратов, например гормональных средств, при наличии у больной гормонально зависимой опухоли [18].

Лекарственные разработки последних 10–20 лет, такие как внедрение новых цитотоксических препаратов (таксаны, винорельбин, капецитабин, гемцитабин и т.д.), гормональных препаратов второго-третьего поколений (ингибиторы ароматазы и фулвестрант) и таргетных препаратов (трастузумаб, лапатиниб и бевацизумаб) в широкую клиническую практику, привели к повышению эффективности лечения [1, 31, 35].

Современные принципы комплексного лечения МРМЖ значительно превосходят по эффективности результаты лечения 20-летней давности. В популяционном исследовании из British Columbia University, M. Buys et al. [12] оценили показатели выживаемости 2150 пациенток, которые получали комплексное лечение в 1999–2001 гг. Отмечено, что медиана общей выживаемости оказалась зна-

чительно лучше в данной группе по сравнению с пациентами, пролеченными в 1997–1998 гг. (в среднем 667 дней и 564 дня соответственно). Дополнительно к этому обе группы имели статистически достоверно лучшую выживаемость в сравнении с группой пациенток, получавших лечение в 1991–1992 и 1994–1995 гг. (в среднем 438 дней и 450 дней соответственно).

При МРМЖ, помимо хирургического удаления первичного очага, достаточно часто больные оперируются по поводу компрессии спинного мозга при метастатическом поражении позвоночника. Значительно реже производятся операции по удалению метастазов при поражении головного мозга, печени, лёгких. Подобные вмешательства производятся редко по причине множественного характера метастазирования, типичного для РМЖ. Однако существуют работы, посвященные анализу хирургического удаления метастазов в печени и легком. Предпосылкой к хирургическому лечению больных с отдаленными метастазами рака молочной железы послужила классическая работа E. Viadana et al. (1973), в которой детально изучены материалы аутопсии 647 женщин с отдаленными метастазами рака молочной железы. Выделено два возможных варианта: а) все метастатические очаги развиваются строго из первичной опухоли; б) метастатическое поражение происходит последовательно, т.е. «первичные» метастазы могут давать новые метастазы, так называемое каскадное метастазирование. Авторы выдвинули гипотезу о том, что, если метастазирование происходит последовательно через основные органы мишени (легкие, кости, печень), хирургическое удаление метастазов из этих органов может ослабить метастатический «каскад». То есть единичные метастазы РМЖ можно рассматривать как отдельную солидную опухоль с потенциалом к новому метастазированию. В этом случае хирургический подход при лечении больных с солитарным и единичными метастазами рака молочной железы является адекватной и оправданной лечебной тактикой, которая может привести к увеличению общей выживаемости [36].

Самое крупное исследование проведено в International Registry of Lung Metastases, оно включает 125 больных раком молочной железы с метастазами в легких, пролеченных в период с 1972 по 1998 г. Средний возраст пациенток составил 53 года. Всем больным была проведена комплексная

терапия МРМЖ, включающая следующие методы лечения: лекарственный, лучевой и хирургический, направленный на удаление первичной опухоли, в последующем решался вопрос о необходимости удаления метастатических очагов в легких [5]. Полная резекция метастатических очагов была возможна у 96 % пациентов. Медиана выживаемости составила 4,2 года, 5-летняя выживаемость – 45 %, 10-летняя выживаемость – 30 %. При размере очагов в легких более 20 мм отмечалось ухудшение отдаленных результатов. Резекция легкого у больных МРМЖ в случае солитарного очага позволяет исключить первичную опухоль легкого [29].

Хирургическое удаление метастазов в печени у больных МРМЖ остается спорным вопросом [3, 11]. При резекциях печени по поводу метастазов рака молочной железы медиана выживаемости колеблется от 14,5 до 63 мес, а 5-летняя выживаемость от 14 до 61 % [12, 15, 17, 19, 21].

R. Adam et al. [3] проанализировали результаты комплексного лечения 85 больных РМЖ IV стадии с метастатическим поражением печени в период с 1984 по 2009 г. Средний возраст пациенток – 47 лет (27–70 лет). На I этапе 70 пациенток получали лучевую терапию, 15 – системную терапию с последующей мастэктомией. Послеоперационную химиотерапию получили 66 % больных. После лечения выполнялось дополнительное обследование органов брюшной полости. Солитарный очаг в печени диагностирован у 32 пациенток, множественные очаги (3 и более) – у 53. Резекция печени в объеме R0 выполнена у 50 % пациенток, R1 – у 18 %, R2 – у 17 %. У 12 пациенток возник рецидив рака, что потребовало выполнения повторной резекции печени, 5-летняя выживаемость составила 12 %.

Решение вопроса о целесообразности таких операций должно базироваться на анализе онкологической ситуации у пациентки в целом. Можно предложить следующую формулировку показаний к таким операциям: целесообразно удалять солитарный или единичные метастазы, если на протяжении не менее полугода системной терапии он (они) не исчезает при отсутствии других признаков прогрессирования болезни.

Таким образом, можно заключить, что лечение больных МРМЖ остается нерешенной проблемой. Представленные данные в целом указывают на возможность применения различных вариантов

противоопухолевых лечебных мероприятий с рациональным сочетанием методов системного и локального лечения, которые определяются индивидуально для каждой пациентки исходя из клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белохвостова А.С., Смирнова И.А., Енилеева А.А. Таргетная терапия в лечении HER2-позитивного рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2 (56). С. 84–88.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. М., 2012. 260 с.
3. Adam R., Aloia T., Krissat J. et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244 (6). P. 897–907.
4. Andre F., Slimane K., Bachelot T. et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (16). P. 3302–3308.
5. Bafford A.C., Birstein 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. Vol. 115 (1). P. 7–12.
6. Baum M., Demicheni 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. Vol. 41. P. 508–515.
7. Bathe O.F., Kaklamanos I.G., Moffat F.L. et al. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer // *Surg. Oncol.* 1999. Vol. 8 (1). P. 35–42.
8. Blanchard D.K., Shety P.B., Hilsenbeck S.G. et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247 (5). P. 732–738.
9. Blazer D.G., Kishi Y., Maru D.M. et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (33). P. 5344–5351.
10. Burzykowski T., Buysse M., Piccart-Gebhart M.J. et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (12). P. 1987–1992.
11. Buzdar A.U., Blumenschein G.R., Smith T.L. et al. Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED) // *J. Surg. Oncol.* 1979. Vol. 12 (1). P. 27–40.
12. Buysse M., Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T. et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (12). P. 1980–1986.
13. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure. Therapy at a cost // *Lancet Oncol.* 2003. Vol. 4. P. 760–768.
14. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (12). P. 3345–3351.
15. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J. 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. Vol. 22 (3). P. 335–344.
16. 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. Vol. 14 (8). P. 2187–2194.
17. Greenberg P.A., Hortobagyi G.N., Smith T.L. et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14 (8). P. 2197–2205.
18. Hackshaw A., Knight A., Barrett-Lee P. et al. Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 93 (11). P. 1215–1221.
19. Hanrahan E.O., Broglio K.R., Buzdar A.U. et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors // *Cancer.* 2005. Vol. 104 (6). P. 1158–1171.
20. Holmes F.A., Buzdar A.U., Kau S.W. et al. Combined-modality approach for patients with isolated recurrences of breast cancer (IV-NED): the M.D. Anderson experience // *Breast Dis.* 1994. Vol. 7. P. 7–20.
21. Jackisch C. HER-2-positive metastatic breast cancer: optimizing trastuzumab-based therapy // *Oncologist.* 2006. Vol. 11. Suppl. 1. P. 34–41.
22. Jakobs T.F., Hoffmann R.T., Schrader A. et al. CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2009. Vol. 32 (1). P. 38–46.
23. Le Scodan R., Stevens D., Brian E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (9). P. 137–138.
24. Mahner S., Schirrmacher S., Brenner W. et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19 (7). P. 1249–1254.
25. Miksad R.A., Zietemann V., Gothe R. et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer // *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2008. Vol. 24 (4). P. 371–383.
26. Olson J.A., Marcom P.K. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247 (5). P. 739–740.
27. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer // *Oncologist.* 2005. Vol. 10 (3). P. 20–29.
28. Rapti E., Verkooijen H.M., Vlastos G. et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (18). P. 2743–2749.
29. Rena O., Papalia E., Ruffini E. et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 33 (5). P. 546–550.
30. Retsky M., Bonadonna G., Demicheli R. Hypothesis: induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients // *Breast Cancer Res.* 2004. Vol. 6 (4). P. 372–374.
31. Rivera E., Holmes F.A., Buzdar A.U. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease // *Breast J.* 2002. Vol. 8 (1). P. 2–9.
32. Ruiterkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 35 (11). P. 1146–1151.
33. Shien T., Kinoshita T., Shimizu C. et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer // *Oncol. Rep.* 2009. Vol. 21 (3). P. 827–832.
34. Sinha P., Clements V.K., Miller S. et al. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression // *Cancer Immunol. Immunother.* 2005. Vol. 54 (11). P. 1137–1142.
35. Singletary S.E., Walsh G., Vauthey J.N. et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer // *Oncologist.* 2003. Vol. 8 (3). P. 241–251.
36. Viadana E., Bross J., Pickren J. Am Autopsy Study of Some Routes of Dissemination of Cancer of the Breast // *Br. J. Cancer.* 1973. Vol. 27 (4). P. 336–340.

Поступила 1.06.13