

ФГБУ «Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

ОЛИГОМЕТАСТАЗЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.П. Никулин

BREAST AND PROSTATE CANCER OLIGOMETASTASES: THE FEASIBILITY OF SURGERY TREATMENT

М.П. Никулин

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
отделение абдоминальной онкологии торако-абдоминального отдела
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина,
115478, Москва, Каширское шоссе 23.
Тел.: 8 (499) 324-91-09, 8 (903) 169-31-88,
e-mail: maximpetrovich@mail.ru
SPIN-код: 9555-5566*

M.P. Nikulin

*Candidate of Medicine, Senior Researcher,
Abdomen Department,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
115478, Moscow, Kashirskoe Shosse 23.
Phone: 8 (499) 324-91-09, 8 (903) 169-31-88,
e-mail: maximpetrovich@mail.ru
SPIN-код: 9555-5566*

Теория «олигометастатической болезни» была впервые предложена Hellman S. и Weichselbaum в 1995 году и означала промежуточное состояние между локализованными опухолями и метастатической болезнью. В то же время было показано, что больные с единичными метастазами в некоторых случаях могут жить годами, а удаление метастазов несет потенциальную выгоду. Так, пациенты с диссеминированным раком предстательной железы и молочной железы переживают пяти – и даже десятилетний срок. Уменьшение опухолевой массы теоретически должно улучшить прогноз. Таким образом, лечение, направленное на единичные метастазы, в частности хирургическое удаление олигометастазов, позволяет не только элиминировать опухолевые клоны, но и в ряде случаев отложить токсичную химиотерапию или гормонотерапию. При раке предстательной железы метастазэктомия чаще проводится при поражении тазовых и/или забрюшинных лимфоузлов, при раке молочной железы – при висцеральных (легочных, печеночных, в головном мозге) метастазах. Применение комбинированного лечения у больных раком предстательной железы и молочной железы в нерандомизированных исследованиях затрудняет оценку эффективности каждой из методик. Критериями для отбора на хирургическое лечение больных с олигометастазами могут быть: интервал безрецидивного периода после лечения первичной опухоли, количество и локализация метастазов, гормональный статус. В обзоре представлены данные литературы по хирургическому лечению олигометастазов у больных раком молочной железы и предстательной железы.

Ключевые слова: олигометастаз, рак предстательной железы, рак молочной железы, хирургия, хирургическое лечение, солитарный метастаз, одиночный метастаз, единичный метастаз, метастазэктомия.

The theory of «oligometastatic disease» was proposed for the first time by Hellman S. И Weichselbaumin in 1995 and meant intermediated state between localized tumor and metastatic disease. Last decades demonstrated patients with solitary metastases who lived for a long time and surgery treatment revealed potential benefit. For example, breast and prostate cancer patients with distant metastases survived 5 and even 10 years. The decrease of tumor burden theoretically could improve prognosis. So, the therapy directed to solitary metastases, particularly surgery treatment afford not only to remove cancer clones, but in some cases to delay toxic chemotherapy or hormone therapy. In prostate cancer patients metastasectomy usually performed in positive pelvis or retroperitoneal lymph nodes, in breast cancer patients – in visceral (liver, pulmonary, brain) oligometastases. Multimodality treatment in such patients in nonrandomized trials complicates the estimation of effectiveness of each method. The indications for oligometastasis surgery to date are: the disease-free interval after treatment of primary tumor, the number and site of metastases, hormone status. This article discussed the literature data of oligometastatic surgery in breast and prostate cancer patients.

Keywords: breast cancer, prostate cancer, surgery, oligometastasis, oligometastases, oligometastatic, metastasectomy, solitary metastases.

Лечение онкологических больных с метастатической болезнью представляет собой чрезвычайно сложную проблему. В этом аспекте наибольший интерес представляет собой две большие группы больных: больные раком молочной железы (РМЖ) и раком предстательной железы (РПЖ). Причины для этого следующие. Открытие новых механизмов канцерогенеза, в частности, роли эпидермального фактора роста при РМЖ, возможности гормонотерапии при РМЖ и РПЖ, применение новых методик воздействия на метастазы (криодеструкция, радиочастотная термоабляция (РЧА), стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ)), усовершенствование лучевых методов диагностики привело к выделению группы пациентов, продолжительность жизни которых достигает 10 лет и более. У одних больных наблюдается длительный безрецидивный период, другие живут годами с контролируемой метастатической болезнью. У таких пациентов возник соблазн воздействия на единичные метастазы, особенно в случаях «минимального» проявления болезни. Термин «олигометастазы» был применен в англоязычной литературе в 1995 году S. Hellman и R.R. Weichselbaum [1]. В этом сообщении авторы выдвинули теорию о более благоприятном течении болезни у больных с одиночными или несколькими метастазами. При этом исследователи подчеркивают, что первоначальной теорией метастатической прогрессии является ее ступенчатость, то есть гипотеза, при которой опухолевые клетки попадают сначала в регионарные лимфоузлы, затем в системный кровоток, приводя к диссеминации в отдаленные органы. На ранних стадиях, согласно этой теории, возможно полное излечение больных, особенно при применении радикальных операций с полным удалением пораженного органа (например, мастэктомией) и лимфодиссекцией. Второй, полярной по отношению к первой, является теория, при которой опухолевые клетки уже на ранней стадии попадают в кровоток (системная теория). В пользу второй гипотезы свидетельствуют больные, у которых даже на ранних стадиях после «радикальных» операций вы-

являются отдаленные метастазы. Теория с развитием «олигометастазов» объединяет две вышеуказанные гипотезы, постулируя, что появление солитарных метастазов является производным роста, размеров метастазов, а также изменением биологических свойств опухолевых клеток. На примере 859 резекций печени по поводу метастазов колоректального рака с 25% 5-ти летней безрецидивной выживаемостью, а также серий наблюдений резекций легких по поводу метастазов сарком, случаев воздействий метастазов на головной мозг, авторы публикации призывают выделять особо больных с олигометастатическим процессом («oligometastatic state»). Авторы признают, что олигометастазы могут возникать на фоне системной терапии, *de novo*, например, через много лет после радикальных операций, либо синхронно с первичной опухолью. Очевидно, что более распространенные стадии потребуют более агрессивной тактики с применением системной терапии. Спустя 15 лет авторы в статье под названием «Олигометастазы: пересмотр» [2] приводят примеры многоцентровых исследований по изучению резекций метастазов колоректального рака в печень, а также результаты подходов к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в легкие. Так, интерес представляет сообщение Международного Регистра Легочных Метастазов (International Registry of Lung Metastases) о 5206 пациентов с легочными метастазами с контролируемым первичным очагом. Среди 4572 пациентов, которым выполнено полное удаление метастазов, у 1984 были эпителиальные опухоли и у 1917 – саркомы. Среди пациентов с полным удалением метастазов 5-ти летняя выживаемость составила 36% и 10-летняя – 26%. Общими прогностическими факторами для больных с легочными и печеночными метастазами были количество и размер метастазов, интервал между лечением первичной опухоли и появлением метастазов, адекватность резекции метастазов и наличие мультиорганный поражения. В публикации также подчеркивается важность оценки ответа на химиотерапию в качестве маркера отбора на операцию по удалению метастазов, необходимость изучения генов,

ответственных за метастазирование в определенные ниши, а также состояния «спящих» метастазов в контексте их взаимосвязи с микроокружением.

Недавно в журнале *Cancer* была опубликована статья, посвященная росту числа метастазэктомий в США [3]. Так, с 2000 по 2011 годы колоректальный рак в качестве показаний к метастазэктомии послужил в 87407 случаях, рак легкого – в 58245 случаях, рак молочной железы – 26271, меланома – 20298. Количество операций увеличилось за 10 лет в среднем в 4–5 раз, и во столько же раз снизилась смертность после подобных операций. Интересно, что рак предстательной железы, входящий в пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей, не вошел в изучаемую группу из-за «низкой роли метастазэктомий при РПЖ». В обзоре было показано, что около 60% операций проводится в специализированных центрах, что и привело к значительному снижению смертности.

Таким образом, за последние два десятилетия отмечен устойчивый интерес к олигометастатической болезни. Результаты нерандомизированных исследований показывают, что удаление олигометастазов при различных гистологических типах ассоциируется с длительным безрецидивным промежутком. В то же время, при сочетании хирургии с другими методами воздействия (гормонотерапия, химиотерапия, дистанционная или стереотаксическая терапия) роль каждой методики не может быть полностью оценена при отсутствии больших рандомизированных исследований.

В настоящее время, суммируя анализ литературы, можно полагать, что олигометастазами считаются потенциально курабельные очаги в количестве менее или равным 5 (во многих публикациях менее или равным 3) при контролируемой или излеченной ранее первичной опухоли. При этом, как правило, метастазы локализуются в одном органе или месте (например, в подвздошных лимфоузлах, одной доле печени, одном легком и т.д.).

Для оценки роли хирургического метода у больных РПЖ и РМЖ проведен поиск литературы в электронных базах PubMed и eLibrary.ru с помощью ключевых слов: «олигометастаз», «рак предстательной железы», «рак молочной железы», «хирургия», «хирургическое лечение», «одиночный метастаз», «единичный метастаз», «солитарный метастаз», «метастазэктомия», «breast cancer», «prostate cancer», «surgery», «oligometastasis», «oligometastases», «solitary», «oligometastatic», «metastastectomy». Статьи изучены в полнотекстовом режиме. В русскоязычной литературе публикации, содержащие термин «олигометастаз», представлены единичными сообщениями. Наибольшее внимание уделялось исследованиям, в которых оценивались не столько технические аспекты метастазэктомии, сколько обоснование хирургического метода и отдаленные результаты.

Роль хирургического метода у больных с олигометастатическим раком предстательной железы

Появление единичных метастазов у больных РПЖ традиционно стадивируется как M1 и позволяет лечить пациента по протоколам лечения метастатических больных. Больные получают либо гормонотерапию (ГТ), либо лучевую терапию. В североамериканских или российских рекомендациях по лечению злокачественных опухолей (NCCN и RUSSCO) термин «олигометастазы» не встречается, а терапия, направленная на одиночные висцеральные или костные метастазы, не оговаривается. В то же время в англоязычной литературе количество публикаций, содержащих в своем названии указанный термин, стремительно увеличивается. Исследования посвящены как изучению биологии олигометастазов, так и методам воздействия на одиночные метастазы [4]. Интересно, что авторы публикации приводят 11 определений олигометастазов, встречающихся в литературе, при этом для РПЖ имеются специальные определения, включающие упоминания о повышении уровня ПСА. Кроме того, метастазэктомия для РПЖ чаще всего означает удаление лимфоузлов. Необходимо также отметить, что только одно исследование, посвященное олигометастамам при РПЖ за последние годы, было проспективным, тогда как остальные тринадцать – ретроспективные. Речь идет об исследовании STAPMEDE, в котором на когорте из 971 больных изучалась андроген-депривационная терапия (АДТ) при метастатическом РПЖ [5]. Подчеркивается, что выживаемость у больных с M1 остается плохой: несмотря на активное лечение даже после первой неудачи андроген-депривационной терапии большинство больных умирает с кастрационно-рефрактерным рецидивом.

Ранние публикации, посвященные хирургическому методу у больных РПЖ, показывали, что радикальная простатэктомия (РПЭ) улучшает прогноз в сравнении с консервативной терапией. Так, в нерандомизированном сравнении авторы [6] показали, что в группе из 631 больных, у тех, которым выполнялась радикальная простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией, выживаемость была лучше по сравнению с теми, у которых выполнялась орхидэктомия, гормонотерапия или лучевая терапия.

В исследовании [7] из Германии из когорты 35 629 больных РПЖ изучалась группа из 1413 пациентов, которым выполнялась радикальная простатэктомия с расширенной или ограниченной тазовой лимфодиссекцией с N+ стадией. При медиане наблюдения в 5,6 лет, пяти и десятилетняя выживаемость для пациентов с расширенной ЛД составила 84% и 64% против 60% и 28% для группы с ограниченной лимфодиссекцией.

Более того, было показано, что немедленное добавление андроген-депривационной терапии к ради-

кальной простатэктомии с тазовой лимфодиссекцией улучшает прогноз по сравнению с только РПЭ [8].

Для понимания биологии олигометастатического РПЖ представляет интерес работа Moschini Metal из клиники Мэйо [9]. Авторы использовали проспективный регистр больных РПЖ за 1987–2012 годы. У 1011 пациентов была выполнена РПЭ с пораженными регионарными лимфоузлами. Медиана наблюдения составила 17,6 лет. У 33% при сроке 15 лет наблюдался клинический рецидив, у 52,2% – биохимический рецидив. У 94 (55%) пациентов выявлены только метастазы в костях, у 59 (34%) – в лимфоузлах, у 29 (17%) – мягких тканях и у 8 (5%) – висцеральные. Рецидивы были множественными у 43% пациентов. У 97 (58%) метастазы были единичными, у 73 (43%) – множественные. Учитывая, что у 38% рецидив возник в зоне таза, включая тазовые лимфоузлы и мягкие ткани, авторы предполагают, что более тщательная лимфодиссекция у больных с N+ может нести за собой потенциальную выгоду. Интересно, что плато клинического рецидива наблюдалась в сроки от 15 до 20 лет, что свидетельствует о необходимости более долгого срока наблюдения (чем 15 лет) у некоторых больных, перенесших РПЭ с пораженными лимфоузлами. Факторами риска клинического рецидива были шкала Глиссона, количество пораженных лимфоузлов, хирургическое вмешательство в более поздних сроках анализируемой группы (1987–1997, 1998–2004, 2005–2012). Последний факт авторы связывают с улучшенной диагностикой рецидивов, включающей современные лучевые методы (КТ, МРТ).

О прогностическом значении количества пораженных лимфоузлов после РПЭ также говорится в совместной работе американских и итальянских урологов [10]. У 703 пациентов из двух клиник выполнялась РПЭ с регионарной лимфодиссекцией в период с 1988 по 2003 годы. При медиане наблюдения в 113,7 месяцев выживаемость больных с двумя и менее метастатическими лимфоузлами (фактически, больные с олигометастазами) 15-летняя опухоль специфическая выживаемость составила 84% против 62% у пациентов, количество пораженных лимфоузлов у которых составила два и более.

Неоднозначным остается отношение к тазовой лимфодиссекции у больных с прогрессированием в лимфоузлах после проведенного радикального лечения. Применение ПЭТ/КТ с 11С-холином позволило, с одной стороны, использовать метод для ранней диагностики рецидива, с другой стороны, выделить группу больных с локальным рецидивом, у которых методы локального воздействия могут быть оправданы.

Одно из крупных исследований по изучению тазовой лимфодиссекции по поводу метастатического поражения представили Karnes RJ с соавт. [11].

Ретроспективно были прослежены 52 пациента, которым с 2009 по 2013 годы выполнялась тазовая

лимфодиссекция. До этого у 41 из 52 (78%) выполнялась РПЭ. Медиана возраста составила 69 лет, а медиана уровня ПСА 2,2 нг/мл. Медиана удаленных лимфоузлов – 21,5, медиана количества пораженных лимфоузлов – 3,5. При медиане наблюдения 20 месяцев у 30/52 (57,7%) пациентов уровень ПСА оставался ниже 0,2 нг/мл, у 39/52 (75%) не было системного прогрессирования. Два пациента умерло от прогрессирования. Трехлетний биохимический безрецидивный период, клинически системный безрецидивный период и болезнь специфическая выживаемость составили соответственно – 45,5%, 46,9% и 92,5%.

В России опыт спасительной лимфодиссекции у больных РПЖ представлен из института имени П.А. Герцена [12]. У 14 больных ретроспективно оценивались результаты спасительной лимфодиссекции после перенесенной ранее РПЭ или дистанционной лучевой терапии. Метастазы выявлялись по данным МРТ или ПЭТ/КТ. Средний уровень ПСА перед первичной операцией составил $16,4 \pm 10,6$ нг/мл; средний уровень ПСА перед спасительной лимфодиссекцией $9,7 \pm 6,8$ нг/мл. Медиана удаленных лимфоузлов составила 21, медиана удаленных метастазов 3 (1–18). У 4 (28%) уровень ПСА составил менее 0,2 нг/мл (полная ремиссия). Снижение уровня ПСА менее 50% отмечено у 10/14 (71,4%). Медиана периода наблюдения у больных с полной ремиссией: $23 \pm 13,8$ (5–40) мес.

В обзоре, посвященном подходу к больным с метастазами в регионарных лимфоузлах после перенесенного лечения [13], приводятся суммарные литературные данные о 728 пациентах, которым в 248 случаях проводилась лучевая терапия, 480 пациентов были оперированы с сальважной лимфодиссекцией. В целом у 50% удалось добиться короткого безрецидивного периода. Около 2/3 пациентов получали адъювантную ГТ. Авторы признают, что гетерогенность исследуемых пациентов, различная адъювантная терапия не позволяет сделать определенные выводы по эффективности сальважной лимфодиссекции, однако, потенциальная выгода от нее должна быть доказана в проспективных исследованиях. По мнению авторов, сальважная операция позволяет отложить гормонотерапию на более поздние сроки.

Группа российских авторов посвятила свой обзор методам диагностики и лечения олигометастазов у больных РПЖ после радикального лечения [14]. В обзоре приводятся данные о возрастающей роли ПЭТ/КТ с 11С-холином для диагностики олигометастазов, внедрению методов, основанных на использовании изотопа галлия (^{68}Ga), а также ПЭТ с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА). В России в настоящее время применяются методики, основанные на использовании холина и 11С-глюкозы. Приводятся данные о корреляции уровня ПСА с частотой выявления олигометастазов. В то же время, по данным исследований, применение кастрационной терапии может приводить к снижению чувствитель-

ности ПЭТ-исследования. Альтернативой ПЭТ/КТ исследованию может служить комбинация ПЭТ/МРТ исследование с холином, чувствительность и специфичность которых составляют 96,6% и 76,5% соответственно. Авторы приводят данные четырех исследований, посвященных спасительной лимфодиссекции, при этом количество больных в каждой когорте не превышало несколько десятков. Суррогатным маркером эффективности в анализируемых источниках являлось снижение уровня ПСА, который в свою очередь служил ориентиром для назначения немедленной или отсроченной гормонотерапии. Стоит отметить и тот факт, что в обзоре не приводятся российские исследования по хирургическому лечению олигометастазов при РПЖ. Возможно, показания к спасительной тазовой лимфодиссекции в России находятся в стадии разработки.

Если хирургическому лечению олигометастазов в тазовых и забрюшинных лимфоузлах в последнее время отмечается повышенный интерес, то публикации об оперативном удалении висцеральных олигометастазов рака предстательной железы крайне редки. Так, Yao Н.Н. с соавторами, на основании данных литературы с 2003 по 2013 годы, приводят случаи о 13 пациентах с висцеральными олигометастазами, которым ранее выполнялась РПЭ [15]. Медиана размера удаленных метастазов у 9 больных составила 2 см (1,2–4,2 см). Основная локализация – яички (5) и легкие (4), остальные локализации включали печень, головной мозг, селезенку и мягкие ткани таза. Наряду с орхэктомией, выполнялись открытая резекция печени, торакоскопическая и открытая резекция легкого, лапароскопическая спленэктомия, краниотомия с резекцией и брахитерапией. Сроки наблюдения варьировали от 2 недель до 12 лет. Можно отметить больного, которому по поводу метастаза в легких выполнена торакотомия с резекцией легкого и получившего АДТ в течение 6 месяцев. Через 12 месяцев у пациента не отмечено биохимического рецидива РПЖ.

Таким образом, удаление висцеральных олигометастазов при РПЖ в клинической практике встречается крайне редко, но отдельные случаи демонстрируют длительные сроки выживаемости, что свидетельствует об особенностях биологического течения заболевания у каждого конкретного больного.

Крайне неоднозначным остается вопрос о показаниях к простатэктомии у больных с синхронными отдаленными метастазами. В ретроспективном анализе 106 больных из Швеции, США, Германии и Италии получали лечение в виде РПЭ при наличии синхронных отдаленных метастазах [16]. Пациенты были оперированы с 2007 по 2014 годы. Не было четких критериев для отбора больных на операцию, а решение принималось на основании либо клинически проявляемых осложнений (боль, задержка мочи), либо с целью циторедукции как способа удаления

первичного очага. Больным выполнялась тазовая лимфодиссекция, причем стандартизированного подхода к процедуре не было. Наряду с открытыми, проводились и роботические операции (9). Метастазы в отдаленных лимфоузлах (M1a стадия) были у 36 (34%), одиночный метастаз в костях (M1b) – 20 (18,9%), два метастаза в костях (M1b) – 7 (6,6%), три и более костных метастазов (M1b) – 9 (8,5%), количество костных метастазов не указано – 34 (32,1%). Медиана уровня ПСА составили 23,5 нг/мл (8,1–55,1). В основном, авторы анализировали хирургические осложнения, при этом лимфоцеле, раневая инфекция и положительные края резекции встречались чаще, чем в стандартных ситуациях (8,5%, 7,4%, 53,8%). При медиане наблюдения в 22,8 месяца 94/106 (88,7%) были по-прежнему живы. Авторы заключают, что РПЭ при вышеописанных условиях может выполняться в специализированных центрах с достижением приемлемых непосредственных результатов.

Для оценки эффективности лучевой терапии, хирургического метода, гормональной терапии было инициировано рандомизированное исследование второй фазы STOMP (Surveillance or metastasis-directed Therapy for Oligo Metastatic Prostate cancer recurrence) [17]. 62 пациента с регионарными или отдаленными олигометастазами планируется рандомизировать на две группы. В первой группе будет проводиться активное наблюдение и при наступлении прогрессирования – назначаться андроген-депривационная терапия. Во второй группе будут проводить либо стереотаксическую терапию, либо хирургическое лечение. Планируется оценить время до назначения АДТ в обеих группах, при этом будет фиксироваться появление полиметастазов, локальный рецидив или клиническое прогрессирование. В случае появления метастазов в первой группе допускается хирургический метод и СТЛТ. В этом случае время будет рассчитываться от рандомизации до начала АДТ. Будут также оцениваться качество жизни, токсичность лучевой терапии, время до кастрационной резистентности, время до прогрессирования, биохимический безрецидивный период, болезнь специфическая и общая выживаемость, время до первого симптоматического события. Количество олигометастазов ограничено тремя. В качестве диагностического метода будет применяться ПЭТ/КТ с радиоактивным холином, однако, допускается применение МРТ в режиме сканирования всего тела. Выбор АДТ возложен на лечащих врачей. Выбор лечения во второй группе будет зависеть от локализации и размеров метастазов, оцениваться клиницистами, пациенту позволено выбрать операцию или лучевую терапию. Лучевая терапия назначается в дозе 30 Гр за 3 фракции, тазовая лимфодиссекция направлена на удаление выявленных при ПЭТ/КТ метастазов.

Наконец, необходимо также представить еще одно рандомизированное исследование 2 фазы под

названием Oligopelvis, набор в которое планируется провести с 2014 по 2016 годы [18]. У больных с олигометастазами в тазовых лимфоузлах (равным или менее 5) планируется сравнить высокодозную лучевую терапию в сравнении с АДТ, которая будет проводиться в течение 6 месяцев. Лучевая терапия назначается в дозе 54 Гр за 30 фракций и 66 Гр за 33 фракций на выявленные олигометастазы. Гормонотерапия будет проводиться либо препаратом Элигард 45 мг 1 инъекция, либо терапией другими агонистами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в течение 6 месяцев. И хотя в исследовании нет хирургического «рукава», авторы надеются «даже вылечить некоторых пациентов с ограниченными метастазами». Будут оцениваться время появления биохимического рецидива, локальное или генерализованное прогрессирование, возобновление гормонотерапии, болезнь специфическая выживаемость, общая выживаемость, токсичность, качество жизни, локализация прогрессирования и время до назначения паллиативной АДТ.

Роль хирургического метода у больных с олигометастатическим раком молочной железы

Подходы к лечению олигометастазов рака молочной железы схожи с лечением больных РПЖ в том смысле, что оба заболевания являются гормонозависимыми, у значительной части больных течение болезни может протекать торпидно, применение новых лекарственных препаратов удлинит жизнь на годы даже при наличии метастазов. В то же время термин «олигометастазы» при РМЖ чаще применяется для обозначения именно отдаленных метастазов. Более того, хирургическое лечение висцеральных метастазов при РМЖ достаточно широко распространено в клинической практике. Так, активно разрабатываются показания к лечению олигометастазов в печени, легких, головном мозге. Кроме того, изучаются биологические свойства опухолевых клеток, в частности, микрометастазов в кости скелета, циркулирующих опухолевых клеток. Случаи выявления метастазов РМЖ через многие годы после радикальных операций говорят о том, что опухолевые клетки в органах мишенях длительное время находятся в «спящем» состоянии и при определенных условиях начинают проявлять себя клиническим прогрессированием. Так, недавно в литературе был представлен клинический случай прогрессирования РМЖ в легкие и лимфоузлы средостения через 33 месяца после радикальной мастэктомии [19].

В России крупный опыт лечения олигометастазов РМЖ представил в 2015 году Н.Н. Климов [20]. В исследовании проведен ретроспективный анализ за 23-летний период. Были проанализированы 239 случаев впервые выявленного метастатического рака молочной железы, проходивших лечение в НИИ

Онкологии имени Н.Н. Петрова. В исследуемой группе больных (48) выполнялось хирургическое удаление олигометастазов с последующей химиотерапией (с операцией или без таковой на первичном очаге). Контрольную группу (96) составили больные с операбельными метастазами, но которым проводилась системная химиотерапия. Наконец, третью группу (95) составили пациенты с метастатическим РМЖ, которым выполнена операция на первичном очаге с последующей химиотерапией. В исследуемой группе у 38 пациентках выполнялось удаление олигометастазов после перенесенной ранее мастэктомии, у 9 только метастазэктомия. В 6 случаях по поводу олигометастазов в кости выполнялась абляция фокусированным ультразвуком (ФУЗ абляция), в 14 случаях по поводу метастазов в позвоночник – декомпрессионные операции с металлоостеосинтезом. Медиана выживаемости не различалась по сравнению с контрольной группой (только химиотерапия) 35 и 35 месяцев, в то же время при отборе 6 пациенток из контрольной группы с похожими клиническими признаками получены достоверные различия в медиане общей выживаемости: 59 и 36 месяцев (в контрольной группе). 9 пациенткам в исследуемой группе выполнены вмешательства на печени: 7 – открытые РЧА, двум – атипичные резекции печени. Всем пациенткам выполнена мастэктомия, при этом трем – одновременно с операциями на печени. При сравнении с подобранными попарно больными из контрольной группы авторы получили достоверные различия в медиане выживаемости – 46 месяцев в исследуемой и 19 месяцев в контрольной группе соответственно. Также анализирована группа с метастазами в легких. У 9 больных выполнена мастэктомия и операции на легких: в 5 случаях выполнена лобэктомия и в 4 – краевая резекция легких. При сравнении с попарно отобранными случаями из контрольной группы медиана выживаемости в исследуемой группе составила 40 месяцев по сравнению с 17 месяцами в контроле. Таким образом, авторы считают целесообразным операции на костях только при одиночном очаге, при операции на печени необходимо учитывать репродуктивный возраст, локализацию метастаза, хороший ответ на предоперационную терапию (полный или частичный регресс) и люминальный подтип А. Операции на легких позволяют увеличить общую выживаемость и время до прогрессирования. Тем не менее, небольшие группы сравнения и ретроспективный характер исследования требуют с осторожностью относиться к полученным выводам.

Изолированные метастазы в печени встречаются в 5–25% всех случаях РМЖ, таким образом, именно эта группа обычно рассматривается в качестве кандидатов для оперативного лечения [21]. Так, в недавнем крупном по количеству больных сообщении представлены результаты лечения 131 пациенток, которые проходили лечение с 1980 по 2014 годы в

8 гепатобилиарных центрах Европы и Америки [22]. Медиана времени до метастазэктомии составила 34 месяца, средний размер метастаза составил 3 см. (2,0–5,0), у половины пациентов (52,0%) метастазы были солитарными. Медиана и 3-х летняя общая выживаемость составила 53,4 месяца и 75,2% соответственно. 90 пациенток (85,7%) получали адьювантную терапию. При многофакторном анализе положительные края резекции и диаметр метастазов были связаны с худшим прогнозом. Авторы предполагают, что критериями отбора для резекций печени должны быть небольшие метастазы, возникшие через длительный безрецидивный период. Авторы также признают, что за представленный длительный период произошли значительные изменения в эффективности химиотерапии, а также тот факт, что отсутствие должной группы сравнения ограничивает значение полученных результатов.

Под сомнение поставлено преимущество хирургического метода перед химиотерапией в публикации из Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк [23]. С 1991 по 2014 годы был проведен анализ 2150 историй болезни пациенток, которым проводилось лечение по поводу метастазов РМЖ в печени. Проведен отбор 167 историй с изолированными метастазами в печени. Пациенткам, которым выполнялась операция или РЧА (69), были подобраны пары со сходными характеристиками (98). Медиана наблюдения составила 73 месяца. Пациентки в хирургической группе чаще были эстроген-позитивными и получали адьювантную химиотерапию и лучевую терапию по поводу первичной опухоли. Время до выявления метастазов в печени также было дольше, чем в группе химиотерапии (53 и 30 месяцев, соответственно). В группе хирургического подхода медиана безрецидивного периода составила 28,5 месяца, 10 пациенток (15%) пережили без рецидива 5 лет. Не было достоверных различий в общей выживаемости (медиана 50 и 45 месяцев, 5-ти летняя общая выживаемость составила 38% и 39%). Несмотря на отсутствие различий в общей выживаемости, хирургический метод позволял добиться более длительного безрецидивного промежутка и отложить системную химиотерапию.

В обзоре P. Chagmpoudis [24] анализировалась литература с 1970 по 2013 годы, посвященная хирургическому лечению метастазов рака молочной железы в печени. Когорта больных из 36 публикаций составила 1232 пациентки. Медиана общей выживаемости составила 41 месяц. Авторы заключили, что резекции печени могут выполняться с минимальной смертностью и осложнениями в высокоспециализированных центрах, операции оправданы в основном у эстроген-позитивных пациенток, с длительным безрецидивным промежутком (более 48 месяцев), хорошим ответом на химиотерапию и при достижении R0 резекции. Авторы подчеркивают, что выводы ограничены недостатком информации во многих

публикациях о проводимой адьювантной химиотерапии, гормональном профиле опухоли, а также ретроспективном характере сообщений.

Метастазы рака молочной железы в легких считаются проявлением системного прогрессирования, однако, наряду с печеночными, легочные метастазы РМЖ в последние годы также являются предметом воздействия в хирургической практике. Одно из самых крупных исследований по метастазэктомии у больных РМЖ представил G. Friedel [25]. В исследование было включено 467 случаев из Международного регистра легочных метастазов, который был образован в 1991 году. Среди 5206 случаев удаления легочных метастазов отобраны 467 случаев метастазов РМЖ (оперированы в промежуток с 1960 по 1994 годы). В 84% удалось выполнить полное удаление метастазов. У 308 больной был один метастаз, у 99 – 2–3, у 49 – более трех, у 11 – не было данных. При солитарных метастазах пять лет пережили 44%, 10 и 15 лет – 23%. Факторами риска явились длительность безрецидивного периода (у 283 пациентов длительность безрецидивного периода до появления легочных метастазов превышала 3 года), количество метастазов и радикализм операции.

Исследователи из Германии [26] представили опыт лечения 81 больной, оперированной с 1992 по 2007 годы. У 51 (63%) больной метастазы были солитарными, у 30 (37%) – равным и более 2. Ранее по поводу первичной опухоли 21 получала химиотерапию, 15 – гормонотерапию, 4 – лучевую терапию. Медиана выживаемости у гормонопозитивных больных (31) составила 127,4 месяца, у HER2+ больных (8) – 66,4 месяца, при трижды негативном фенотипе (14) – 27,2 месяца. В многофакторном анализе прогностически важными были радикализм операции, количество метастазов (более или равным 2), размер метастаза (более или равным 3 см.), гормональный статус.

Немецкие хирурги указывают, что они используют как минимум два месяца выжидательной тактики после выявления олигометастазов РМЖ в легких для исключения быстрого прогрессирования и выявления экстрапульмонального метастазирования [27].

Метастазам рака молочной железы в легкие был посвящен недавний обзор китайских исследователей [28]. В исследование были включены источники вплоть до 2014 года, если они отвечали следующим критериям: лечение посвящено хирургическому методу лечения метастазов РМЖ, первичный рак молочной железы был подтвержден гистологически, метастазы в легких были подтверждены визуальными технологиями, пятилетняя выживаемость и факторы прогноза зафиксированы в сообщениях. Таким образом, критериям отвечали 16 публикаций с когортой 1937 пациентов. Общая 5-ти летняя выживаемость после метастазэктомии составила 46%. Негативными факторами прогноза были безрецидивный промежуток менее 3 лет, неполная резекция метастазов и количе-

ство метастазов (более 1), гормональный рецепторный статус метастазов. С учетом того факта, что часть больных получала химиотерапию или гормонотерапию, выводы о решающем вкладе хирургического метода должны быть приняты с осторожностью. Более того, гормональный статус метастазов был наиболее сильным среди четырех прогностических факторов. 15 из 16 исследований были ретроспективными, в семи публикациях количество больных было менее 50. Авторы публикации подчеркивают, что в сомнительных случаях при диагностике очагов в легких у больных РМЖ, резекция образований несет также и уточняющую функцию.

Метастазы РМЖ в головном мозге являются факторами крайне неблагоприятного прогноза. Медиана выживаемости колеблется от 2 до 25 месяцев. Неврологический дефицит резко снижает качество жизни, а госпитализация пациенток в непрофильные стационары ухудшает и без того плохой прогноз.

Одно из первых сообщений по сравнению эффективности хирургического метода и облучения головного мозга при солитарных метастазах в головном мозге представил R.A. Patchell [29]. 48 пациентов были рандомизированы на две группы: хирургическое удаление метастазов с последующим облучением головного мозга (25) и группа облучения головного мозга (23 больных). Частота местного рецидива была достоверно ниже в хирургической группе (20% и 52%). Медиана выживаемости также была достоверно выше в первой группе (40 и 15 недель). Статус Карновского – более 70% и сохранялся значительно дольше в группе оперативного удаления метастазов (38 и 8 недель).

Результаты еще одного рандомизированного исследования были опубликованы в 1996 году [30]. 43 пациентки получали лучевую терапию в дозе 30 Гр (10 фракций по 3 Гр) в сравнении с группой из 41 пациентки, которым выполнялась операция и лучевая терапия. Медиана выживаемости для группы облучения составила 6,3 месяца и 5,6 месяцев для комбинированного лечения. Большинство пациенток умерло в течение первого года (69,8% и 87,8%). В исследование включались пациентки со статусом Карновского, равным и более 50%, что и могло повлиять на худшие результаты по сравнению с исследованием R.A. Patchell. Кроме того, была выше пропорция пациентов с экстракраниальными метастазами (45% и 37%).

В недавнем голландском сообщении ретроспективно были анализированы пациентки с синхронными (165) и метакронными (827) метастазами РМЖ в головном мозге [31]. У 88% выявлены метастазы только в мозге, у 12% – лептоменингеальные метастазы. Пациенткам с метакронными метастазами чаще выполнялась метастазэктомия (17% и 5%) по сравнению с синхронными метастазами, чаще назначалась лучевая терапия (66% и 52%), в то же время они реже получали химиотерапию (17% и 28%) или гормонотерапию (5 и 28%). Медиана выживаемости

составила 5 месяцев и была несколько выше в группе метакронных опухолей (5,2 и 3,8 месяцев). У пациенток, которым выполнялась метастазэктомия или назначалась лучевая терапия, выживаемость была лучше по сравнению с теми, которым не были предложены указанные методики. В группе метакронных метастазов выживаемость была лучше, если сроки выявления превышали 4 года по сравнению с одним годом. Третьи негативный фенотип являлся плохим фактором прогноза в обеих группах.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по эффективности стереотаксического облучения головного мозга при метастазах РМЖ, различных режимов химиотерапии, биотерапии в зависимости от количества и размеров метастазов, гормонального статуса, наличия экстракраниальных метастазов, молекулярно-генетических факторов и т.д.

Кроме удаления олигометастазов печени, легких, головного мозга в литературе описаны единичные операции по поводу метастазов в грудину, либо местно распространенных опухолей РМЖ, прорастающих в грудину. Так, U. Ahmad [32] сообщил результаты хирургического лечения первичных и метастатических опухолей грудины из американской и итальянской клиники. Среди 78 операций на грудине в 28 случаях операции выполнялись по поводу местных рецидивов или изолированных метастазов в грудину рака молочной железы. Пятилетняя общая выживаемость составила 58%. Авторы признают, что такие хорошие результаты могут быть обусловлены тщательным отбором пациенток.

Таким образом, хирургическое лечение олигометастазов у больных раком предстательной железы и молочной железы остается до конца не изученной проблемой. Оба заболевания у большинства пациентов являются гормонозависимыми. Совершенствование режимов химиотерапии на основе достижений молекулярной биологии, улучшение диагностических методик, разработка стереотаксической лучевой терапии, применение малоинвазивных хирургических технологий – все это приводит, с одной стороны, к улучшению отдаленных результатов, с другой стороны, к трудностям оценки вклада каждой отдельной методики. В большинстве публикаций говорится о том, что хирургическое удаление единичных метастазов улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты, однако, ретроспективный характер исследований требует с осторожностью относиться к подобным выводам. При раке предстательной железы удаление олигометастазов чаще всего подразумевает удаление тазовых или забрюшинных лимфоузлов, при раке же молочной железы метастазэктомии в основном проводятся при висцеральных метастазах (в печени, легких, головном мозге). Суррогатными клиническими критериями для отбора больных на хирургическое удаление олигометастазов для обеих

групп могут быть: длительный временной интервал от момента лечения первичной опухоли до возникновения олигометастазов, единичный характер поражения с технической возможностью полного удаления метастазов (R0-резекция), гормональный статус больных (положительный гормональный статус у женщин, отсутствие кастрационной резистентности у мужчин). Кроме того, терапия, направленная на метастазы, позволяет в некоторых случаях отложить токсичное, а иногда и дорогостоящее лечение. Для обоснованных рекомендаций по лечению олигометастатической болезни требуются проспективные рандомизированные исследования, в отсутствие таковых принимать решение о выборе тактики для каждого конкретного больного следует консилиумом профильных специалистов.

Перечень сокращений

РМЖ – рак молочной железы
 РПЖ – рак предстательной железы
 РЧА – радиочастотная термоабляция
 СЛПТ – стереотаксическая лучевая терапия
 ПСА – простатический специфический антиген
 РПЭ – радикальная простатэктомия
 ЛД – лимфодиссекция
 КТ – компьютерная томография
 МРТ – магниторезонансная томография
 ПЭТ – позитронноэмиссионная томография
 ГТ – гормонотерапия
 ПСМА – простатитический специфический мембранный антиген
 АДТ – андрогенная депривационная терапия

Список литературы

1. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol*//1995. –Vol. 13, №1. – P. 8-10.
2. Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastasis revisited// *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 378–382.
3. Bartlett E.K., Simmons K.D., Wachtel H., Roses R.E., Fraker D.L., Kelz R.R., Karakousis G.C. The Rise in metastasectomy across cancer types over the past decade// *Cancer.* – 2015. – Vol. 121 (5) – P. 747–757.
4. Reyes D.K., Pienta K.J. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget.* 2015 – Vol. 6 (11) –P. 8491–524.
5. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W., Dearnaley D.P., De Bono J.S., Gale J., Hetherington J., Hoskin P. J., Jones R.J., Laing R., Lester J.F., McLaren D., Parker C.C., Parmar M.K., Ritchie A.W., Russell J.M., Stibel R.T., Thalmann G.N., Mason M.D., Sydes M.R. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the «Docetaxel Era»: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015 – Vol. 67(6) – P. 1028–38.
6. Cheng C.W., Bergstralb E.J., Zincke H. Stage D1 prostate cancer. A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. *Cancer.* 1993 – Vol. 71 (3 Suppl) –P. 996-1004.
7. Engel J., Bastian P.J., Baur H., Beer V., Chaussey C., Gschwend J.E., Oberneder R., Rothenberger K.H., Stief C.G., Hülzel D. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* – Vol. 57 (№5) – P. 754–61.
8. Messing E.M., Manola J., Yao J., Kiernan M., Crawford D., Wilding G., di'SantAgnese P. A., Trump D.; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006 – Vol. 7 (№6) – P. 472–9.
9. Moschini M., Sharma V., Zattoni F., Quevedo J.F., Davis B.J., Kwon E., Karnes R.J. Natural History of Clinical Recurrence Patterns of Lymph Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2016 – Vol. 69 (№1) – P. 135–42.
10. Briganti A., Karnes J.R., Da Pozzo L.F., Cozzarini C., Gallina A., Suardi N., Bianchi M., Freschi M., Doglioni C., Fazio F., Rigatti P., Montorsi F., Blute M.L. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol.* 2009 – Vol. 55 (№2) – P. 261–70.
11. Karnes R.J., Murphy C.R., Bergstralb E.J., DiMonte G., Cheville J.C., Lowe V.J., Mynderse L.A., Kwon E.D. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol.* 2015 – Vol. 193 (№1) – P. 111–6.
12. Нюшко К.М., Крашенинников А.А., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я., Калтинский А.С., Воробьев Н.В., Сафронова Е.Ю., Каприн А.Д. Спасительная лимфаденэктомия у больных раком предстательной железы. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая. Москва. –2016. – С. 116
13. Ploussard G., Almeras C., Briganti A., Giannarini G., Hennequin C., Ost P., Renard-Penna R., Salin A., Le Bret T., Villers A., Soulii M., de la Taille A., Flamand V. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *J Urol.* 2015 – Vol. 194 (№4) – P. 983–8.
14. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Крашенинников А.А., Сафронова Е.Ю., Сергиенко С.А., Калтинский А.С., Воробьев Н.В., Каприн А.Д. Онкоурология 2'2016 – Vol. 12 – С. 64–73.

15. Yao H.H.¹, Hong M.Kb., Corcoran N.M., Siva S., Foroudi F. Advances in local and ablative treatment of oligometastasis in prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014 – Vol. 10 (№4) – P. 308–21.
16. Sooriakumaran P., Karnes J., Stief C., Copsey B., Montorsi F., Hammerer P., Beyer B., Moschini M., Gratzke C., Steuber T., Suardi N., Briganti A., Manka L., Nyberg T., Dutton S.J., Wiklund P., Graefen M. A Multinstitutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *Eur Urol*. – Vol. 69 (№5) – P. 788–94.
17. Decaestecker K., De Meerleer G., Ameys F., Fonteyne V., Lambert B., Joniau S., Delrue L., Billiet I., Dutboy W., Junius S., Huysse W., Lumen N., Ost P. Surveillance or metastasis-directed Therapy for Oligometastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*. 2014 – Vol. 15; 14:671.
18. Supiot S., Rio E., Pacteau V., Mauboussin M.H., Campion L., Pein F. OLIGOPELVIS - GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. *BMC Cancer*. 2015 – Vol. 25; 15:646.
19. Yin D., Zhang G., Zhao L., Chai Y. Pulmonary resection and systemic lymph node dissection in a patient with breast cancer who had a 33-year disease-free interval. *World J Surg Oncol*. 2015 – Vol. 16; 13:150.
20. Климов Н.Н. Возможности хирургического лечения метастатического рака молочной железы: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Санкт-Петербург. – 2015. – 26 С.
21. Insa A., Lluch A., Prosper F., Marugan I., Martinez-Agullo A., Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 – Vol. 56 (№1) – P. 67–78.
22. Margonis G.A., Buettner S., Sasaki K., Kim Y., Ratti F., Russolillo N., Ferrero A., Berger N., Gamblin T.C., Poultsides G., Tran T., Postlewait L.M., Maithel S., Michaels A.D., Bauer T.W., Marques H., Barroso E., Aldrighetti L., Pawlik T.M. The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)*. 2016 – Vol. 18 (№8) – P. 700–5.
23. Sadot E., Lee S.Y., Sofocleous C.T., Solomon S.B., Gunen M., Peter Kingham T., Allen P. J., DeMatteo R.P., Jarnagin W.R., Hudis C.A., D'Angelica M.I. Hepatic Resection or Ablation for Isolated Breast Cancer Liver Metastasis: A Case-control Study With Comparison to Medically Treated Patients. *Ann Surg*. 2016 – Vol. 264 (№1) – P. 147–54.
24. Charalampoudis P., Mantas D., Sotiropoulos G.C., Dimitroulis D., Kouraklis G., Markopoulos C. Surgery for liver metastases from breast cancer. *Future Oncol*. 2015 – Vol. 11 (№10) – P. 1519–30.
25. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J., Goldstraw P., Johnston M., Pass H., Putnam J.B., Toomes H.; International Registry of Lung Metastases, London, England. 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. 335–44.
26. Meimarakis G., Rottinger D., Stemmler J., Crispin A., Weidenbagen R., Angele M., Fertmann J., Hatz R.A., Winter H. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013 – Vol. 95 (№4) – P. 1170–80.
27. Sponholz S., Schirren M., Kudelin N., Knuchlein E., Schirren J. Results of Pulmonary Resection: Other Epithelial Malignancies. *Thorac Surg Clin*. 2016 – Vol. 26 (№1) – P. 99–108.
28. Fan J., Chen D., Du H., Shen C., Che G. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015 – Vol. 7 (№8) – P. 1441–51.
29. Patchell R.A., Tibbs P. A., Walsh J.W., Dempsey R.J., Maruyama Y., Kryscio R.J., Markesbery W.R., Macdonald J.S., Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 – Vol. 22; 322(№8) – P. 494–500.
30. Mintz A.H., Kestle J., Rathbone M.P., Gaspar L., Hugenholtz H., Fisher B., Duncan G., Skingley P., Foster G., Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 – Vol. 1; 78(7) – P. 1470–6.
31. Ho V.K., Gijtenbeek J.M., Brandsma D., Beerepoot L.V., Sonke G.S., van der Heiden-van der Loo M. Survival of breast cancer patients with synchronous or metachronous central nervous system metastases. *Eur J Cancer*. 2015 – Vol. 51 (№17) – P. 2508–16.
32. Ahmad U., Yang H., Sima C., Buitrago D.H., Ripley R.T., Suzuki K., Bains M.S., Rizk N.P., Rusch V.W., Huang J., Adusumilli P. S., Rocco G., Jones D.R. Resection of Primary and Secondary Tumors of the Sternum: An Analysis of Prognostic Variables. *Ann Thorac Surg*. 2015 Vol. 100(1) – P. 215–21.
33. Bernand B., Gershman B., Karnes R.J., Sweeney C.J., Vapiwala N. Approach to Oligometastatic Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35 – P. 119–29.
34. Salama J.K., Chmura S.J. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e8-15.

References

1. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol*//1995. -Vol. 13, №1. – P. 8-10. PMID:779904.
2. Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastasis revisited// *Nat. Rev. Clin. Oncol*. – 2011. – Vol. 8. – P. 378–382 doi:10.1038/nrclinonc.2011.44. PMID:21423255.

3. Bartlett E.K., Simmons K.D., Wachtel H., Roses R.E., Fraker D.L., Kelz R.R., Karakousis G.C. The Rise in metastasectomy across cancer types over the past decade //Cancer. – 2015 Mar 1; 121(5) – P. 747-757. doi:10.1002/cncr.29134. PMID: 25377689.
4. Reyes D.K., Pienta K.J. The biology and treatment of oligometastatic cancer. Oncotarget. 2015 Apr 20; 6(11):8491-524. doi:10.18632/oncotarget.3455. PMID:25940699.
5. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W., Dearnaley D.P., De Bono J.S., Gale J., Hetherington J., Hoskin P.J., Jones R.J., Laing R., Lester J.F., McLaren D., Parker C.C., Parmar M.K., Ritchie A.W., Russell J.M., Strebler R.T., Thalmann G.N., Mason M.D., Sydes M.R. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the «Docetaxel Era»: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol. 2015 Jun; 67(6):1028-38. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.032. PMID:25301760.
6. Cheng C.W., Bergstralb E.J., Zincke H. Stage D1 prostate cancer. A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. Cancer. 1993 Feb 1; 71(3 Suppl):996-1004. PMID:7679047.
7. Engel J., Bastian P.J., Baur H., Beer V., Chaussey C., Gschwend J.E., Oberneder R., Rothenberger K.H., Stief C.G., Hülzel D. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol. 2010 May; 57(5):754-61. doi:10.1016/j.eururo.2009.12.034. PMID: 20106588.
8. Messing E.M.¹, Manola J., Yao J., Kiernan M., Crawford D., Wilding G., diSantAgnese P. A., Trump D.; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 2006 Jun; 7(6):472-9. doi:10.1016/S1470-2045(06)70700-8. PMID:16750497.
9. Moschini M., Sharma V., Zattoni F., Quevedo J.F., Davis B.J., Kwon E., Karnes R.J. Natural History of Clinical Recurrence Patterns of Lymph Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2016 Jan; 69(1):135-42. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.036 . PMID:25865061.
10. Briganti A., Karnes J.R., Da Pozzo L.F., Cozzarini C., Gallina A., Suardi N., Bianchi M., Freschi M., Doglioni C., Fazio F., Rigatti P., Montorsi F., Blute M.L. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol. 2009 Feb; 55(2):261-70. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.043. PMID:18838212.
11. Karnes R.J., Murphy C.R., Bergstralb E.J., DiMonte G., Chevillie J.C., Lowe V.J., Mynderse L.A., Kwon E.D. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. J Urol. 2015 Jan; 193(1):111-6. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.082. PMID:25150640.
12. Nyushko K.M., Krashennikov A.A., Sergienko S.A., Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Vorob'ev N.V., Safronova E.Yu., Kaprin A.D. Salvage lymph node dissection in patients with prostate cancer. I National Congress «The Reproductive Oncology: from prevention and early diagnosis to effective treatment. May, 19–21 Moscow. – 2016. – P. 116.
13. Ploussard G., Almeras C., Briganti A., Giannarini G., Hennequin C., Ost P., Renard-Penna R., Salin A., Le Bret T., Villers A., Souliu M.¹, de la Taille A., Flamand V. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. JUrol. 2015 Oct; 194(4):983-8. doi: 10.1016/j.juro.2015.04.103. PMID: 25963190.
14. Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Krashennikov A.A., Safronova E.Yu., Sergienko S.A., Kalpinskiy A.S., Vorob'ev N.V., Kaprin A.D. Methods for the diagnosis and treatment of oligometastases in patients with prostate cancer and progressive disease after radical treatment. CancerUrology 2'2016 Vol. 12:64-73. doi:10/17650/1726-9776-2016-12-2-64-73.
15. Yao H.H.¹, Hong M.Kb., Corcoran N.M., Siva S., Foroudi F. Advances in local and ablative treatment of oligometastasis in prostate cancer. AsiaPacJ Clin Oncol. 2014 Dec; 10(4):308-21. doi: 10.1111/ajco.12256. PMID: 25155557.
16. Sooriakumaran P., Karnes J., Stief C., Copsey B., Montorsi F., Hammerer P., Beyer B., Moschini M., Gratzke C., Steuber T., Suardi N., Briganti A., Manka L., Nyberg T., Dutton S.J., Wiklund P., Graefen M. A Multinstitutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. Eur Urol. 2016 May; 69(5):788-94. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.023. PMID:26038098.
17. Decaestecker K., De Meerleer G., Ameye F., Fonteyne V., Lambert B., Joniau S., Delrue L., Billiet I., Duthoy W., Junius S., Huysse W., Lumen N., Ost P. Surveillance or metastasis-directed Therapy for Oligometastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. BMC Cancer. 2014 Sep 15; 14:671. doi: 10.1186/1471-2407-14-671. PMID:25223986.
18. Supiot S., Rio E., Pacteau V., Mauboussin M.H., Champion L., Pein F. OLIGOPELVIS – GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. BMC Cancer. 2015 Sep 25; 15:646. doi: 10.1186/s12885-015-1579-0. PMID:26408012.
19. Yin D., Zhang G., Zhao L., Chai Y. Pulmonary resection and systemic lymph node dissection in a patient with breast cancer who had a 33-year disease-free interval. World J Surg Oncol. 2015 Apr 16; 13:150. doi: 10.1186/s12957-015-0565-y. PMID:25889825.
20. Klimov N.N. The feasibility of surgery treatment in metastatic breast cancer patients. – Saint Petersburg – 2015. – 26.
21. Insa A., Lluch A., Prosper F., Marugan I., Martinez-Agullo A., Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Breast Cancer Res Treat. 1999 Jul; 56(1):67-78. PMID:10517344.

22. Margonis G.A., Buettner S., Sasaki K., Kim Y., Ratti F., Russolillo N., Ferrero A., Berger N., Gamblin T.C., Poultsides G., Tran T., Postlewait L.M., Maitbel S., Michaels A.D., Bauer T.W., Marques H., Barroso E., Aldrighetti L., Pawlik T.M. The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)*. 2016 Aug; 18(8):700-5. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.014. PMID:27485066.
23. Sadot E., Lee S.Y., Sofocleous C.T., Solomon S.B., Gunen M., Peter Kingham T., Allen P.J., DeMatteo R.P., Jarnagin W.R., Hudis C.A., D'Angelica M.I. Hepatic Resection or Ablation for Isolated Breast Cancer Liver Metastasis: A Case-control Study With Comparison to Medically Treated Patients. *Ann Surg*. 2016 Jul; 264(1):147-54. doi: 10.1097/SLA.0000000000001371. PMID:26445472.
24. Charalampoudis P., Mantas D., Sotiropoulos G.C., Dimitroulis D., Kouraklis G., Markopoulos C. Surgery for liver metastases from breast cancer. *Future Oncol*. 2015; 11(10):1519-30. doi: 10.2217/fon.15.43. PMID:25963429.
25. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J., Goldstraw P., Johnston M., Pass H., Putnam J.B., Toomes H.; International Registry of Lung Metastases, London, England. 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 Sep; 22(3):335-44. PMID:12204720.
26. Meimarakis G., Røttinger D., Stemmler J., Crispin A., Weidenbagen R., Angele M., Fertmann J., Hatz R.A., Winter H. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013 Apr; 95(4):1170-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.043. PMID:23391172.
27. Sponholz S., Schirren M., Kudelin N., Knuchlein E., Schirren J. Results of Pulmonary Resection: Other Epithelial Malignancies. *Thorac Surg Clin*. 2016 Feb; 26(1):99-108. doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.09.012. PMID:26611515.
28. Fan J., Chen D., Du H., Shen C., Che G. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015 Aug; 7(8):1441-51. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.10. PMID:26380770.
29. Patchell R.A., Tibbs P. A., Walsh J.W., Dempsey R.J., Maruyama Y., Kryscio R.J., Markesbery W.R., Macdonald J.S., Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22; 322(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802. PMID:2405271.
30. Mintz A.H., Kestle J., Rathbone M.P., Gaspar L., Hugenholtz H., Fisher B., Duncan G., Skingley P., Foster G., Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 Oct 1; 78(7):1470-6. PMID:8839553.
31. Ho V.K., Gijtenbeek J.M., Brandsma D., Beerepoot L.V., Sonke G.S., van der Heiden-van der Loo M. Survival of breast cancer patients with synchronous or metachronous central nervous system metastases. *Eur J Cancer*. 2015 Nov; 51(17):2508-16. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.040. PMID:26277099.
32. Ahmad U., Yang H., Sima C., Buitrago D.H., Ripley R.T., Suzuki K., Bains M.S., Rizk N.P., Rusch V.W., Huang J., Adusumilli P. S., Rocco G., Jones D.R. Resection of Primary and Secondary Tumors of the Sternum: An Analysis of Prognostic Variables. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jul; 100(1):215-21; discussion 221-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.013. PMID:26002443.
33. Bernand B., Gershman B., Karnes R.J., Sweeney C.J., Vapiwala N. Approach to Oligometastatic Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35:119-29. doi: 10.14694/EDBK_159241. PMID:27249693.
34. Salama J.K., Chmura S.J. Surgery or ablative radiotherapy for breast cancer oligometastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e8-15. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e8. PMID:25993242.