

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_115



РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРЕДИКТОРЫ, ПРОГНОЗ, ЛОКАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

Д. Р. Субботина¹, Д. А. Гуляев¹, И. А. Курносоев², И. Ю. Белов², А. В. Карташев³,
И. В. Яковенко⁴, Н. К. Самочерных¹, К. А. Сулин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика
А. М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. У 31–48 % больных, получивших лечение по поводу метастазов в головной мозг при раке молочной железы, развивается рецидив церебрального метастатического поражения. Целенаправленное изучение рецидивного метастатического интракраниального поражения при раке молочной железы, направленное на адаптацию подтипспецифического и морфоспецифического как локального, так и системного лечения в настоящее время наиболее релевантно и имеет несомненный практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — определение характера рецидивирования церебральных метастазов в зависимости от метода локального воздействия первой линии, биологического подтипа опухоли и морфологических свойств церебрального метастатического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучены результаты обследования и лечений 162 больных с метастазами рака молочной железы в головной мозг. Рецидивы церебральных метастазов диагностированы у 50 (30,8 %) женщин в возрасте от 28 до 80 лет. В качестве лечения первой линии выполнена хирургическая резекция опухоли 18 (36 %) пациентам, радиохирургическое лечение — 23 (46 %) и лучевая терапия на весь объем головного мозга 9 (18 %) больным. Пациенты стратифицированы по биологическому подтипу первичной опухоли. Все больные обследованы по стандартному протоколу, включающему клинические, лабораторные методы исследования и нейровизуализацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Рецидивы церебральных метастазов диагностированы у 50 (30,8 %) женщин. Средний возраст составил 52,9±12,3 года. HR+ биологический подтип РМЖ верифицирован в 16 % (N=8), HR+/HER2+ в 36 % (N=18), HER2+ и HR-/HER2- в 24 % (N=12) каждый. В 92 % случаев выявлены метакронные метастазы в головной мозг в среднем на сроке 60,9 месяцев от верификации первичной опухоли. Зависимость между биологическим подтипом опухоли и характером первичного метастатического поражения головного мозга не была статистически значимой (p=0,106). При анализе влияния способов первичного локального контроля на вариант рецидивирования церебрального поражения, не было выявлено какой-либо статистически значимой взаимосвязи (p=0,638). Однако в результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по характеру церебральной прогрессии. Локальный вариант рецидивирования достоверно чаще (p=0,001) встречается в группе HR+ опухолей, дистантное рецидивирование — в группе HR-/HER2- (p=0,003). Первый безрецидивный период среди всех пациентов составил 7,74±8,04 месяца. Влияния биологических особенностей первичной опухоли на длительность безрецидивного периода выявлено не было (p=0,09). Медиана общей выживаемости у всего числа исследуемых составила 28,5 (Q1 13,25; Q2 40,75) месяцев. В результате сравнительного анализа между группами были получены достоверные различия по общей выживаемости. Последняя была достоверно больше в группе HER2+ (p=0,004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изучение рецидивного метастатического интракраниального поражения при раке молочной железы, направленное на адаптацию подтипспецифического и морфоспецифического как локального, так и системного лечения является наиболее релевантным и демонстрирует несомненную практическую эффективность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, церебральные метастазы, рецидивирование метастазов.

Для цитирования: Субботина Д. Р., Гуляев Д. А., Курносоев И. А., Белов И. Ю., Карташев, Яковенко И. В., Самочерных Н. К., Сулин К. А. Рецидивирующее метастатическое поражение головного мозга при раке молочной железы: предикторы, прогноз, локальный контроль. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):115–122. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_115

RECURRENT METASTATIC BRAIN DAMAGE IN BREAST CANCER:
PREDICTORS, PROGNOSIS, LOCAL CONTROLD. R. Subbotina¹, D. A. Gulyaev¹, I. A. Kurnosov², I. Yu. Belov², A. V. Kartashev³,
I. V. Yakovenko⁴, N. K. Samochernykh¹, K. A. Sulin¹¹Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre"
of the Ministry of Health of the Russian Federation²Federal State Budgetary Institute N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
Ministry of Health of the Russian Federation³Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies⁴North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

ABSTRACT. In 31–48 % of patients treated for brain metastases in breast cancer, a recurrence of cerebral metastatic lesion develops. A targeted study of recurrent metastatic intracranial lesions in breast cancer aimed at adapting subtype-specific and morphospecific both local and systemic treatment is currently most relevant and has undoubted practical interest.

PURPOSE OF THE STUDY. The study is aimed at determining the nature of recurrent cerebral metastases depending on the method of local first-line exposure, the biological subtype of the tumor, and the morphological properties of the cerebral metastatic process.

MATERIALS AND METHODS. The results of examination and treatment were studied in 162 patients with breast cancer metastasizing to the brain. Recurrent cerebral metastases were diagnosed in 50 (30.8 %) women aged 28 to 80 years. The first-line treatment included tumor resection surgery in 18 (36 %) patients, radiosurgical treatment in 23 (46 %) patients, and whole-brain radiotherapy in 9 (18 %) patients. Patients were stratified by the biological subtype of their primary tumor. All patients were examined according to a standard protocol, applying clinical and laboratory research methods as well as neuroimaging.

RESULTS. Recurrent cerebral metastases were diagnosed in 50 (30.8 %) women. The average age was 52.9±12.3 years. HR+ biological subtype of breast cancer was verified in 16 % (N=8), HR+/HER2+ in 36 % (N=18), and HER2+ and HR-/HER2- in 24 % (N=12) each. In 92 % of cases, metachronous brain metastases were revealed after an average gap of 60.9 months from the verification of the primary tumor. The dependence between the biological tumor subtype and the nature of the primary metastatic brain lesion was not statistically significant ($p=0.106$). When analyzing how the methods of primary local control influence the variant of a recurrent cerebral lesion, no statistically significant correlation was found ($p=0.638$). However, a comparative analysis between the studied groups showed significant differences in the nature of cerebral progression. The local recurrence was significantly more common ($p=0.001$) in the HR+ tumor group, while distant recurrence was inherent to the HR-/HER2- group ($p=0.003$). The first relapse-free period among all patients was 7.74±8.04 months. None of the biological characteristics specific to the primary tumor influenced the duration of the relapse-free period ($p=0.09$). The median overall survival in the total number of subjects was 28.5 (Q1 13.25; Q2 40.75) months. The comparative analysis between groups revealed significant differences in the overall survival rate. The latter was significantly higher in the HER2+ group ($p=0.004$).

CONCLUSION. Aimed at adapting subtype-specific and morphospecific treatment, both at the local and systemic scale, the study of a recurrent metastatic intracranial lesion in breast cancer is the most relevant option, which demonstrates evident practical efficiency.

KEYWORDS: breast cancer, cerebral metastases, recurrent metastases

For citation: Subbotina D. R., Gulyaev D. A., Kurnosov I. A., Belov I. Yu., Kartashev, Yakovenko I. V., Samochernykh N. K., Sulin K. A. Recurrent brain damage in breast cancer: predictors, prognosis, local control. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova.* 2023;15(1):115–122. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_115

Введение.

Церебральное метастазирование — это распространенный, хронический, злокачественный процесс с минимальными резервами терапевтического воздействия, значительно меняющий прогноз естественного течения онкологического заболевания. Известно, что в США ежегодно диагностируется от 100 000 до 170 000 новых случаев такого рода поражения ЦНС, примерно 20 % из которых имеют первичный диагноз рака молочной железы [1]. В случаях HER2-положительного или трижды негативного рака молочной железы у 8 %–11 % пациентов на момент верификации первичной опухоли выявляются метастазы в головном мозге, в процессе клинического

течения основного заболевания церебральные метастазы развиваются у 50 % больных данными биологическими подтипами рака [2]. Выбор тактики лечения основан на комплексном анализе ряда показателей, таких как: локализация и объем опухолевого очага, количество метастазов, наличие лептоменингеального распространения, функциональный статус пациента, его возраст, стадия и напряженность онкологического процесса, а также молекулярный профиль первичного очага. Следует отметить, что у 50–62 % больных РМЖ вторичное поражение головного мозга развивается в условиях стабилизации системного заболевания. Иными словами, даже при прогрессирующем раке больные демонстрируют более высокие

показатели общей выживаемости из-за эффективно-го контроля экстракраниального заболевания, однако даже в условиях стабилизации внецеребрального поражения часто диагностируют метастазы в головной мозг [3]. Таким образом, в связи с отчетливыми успехами системной терапии увеличивается частота симптоматических церебральных метастазов и именно прогрессирующее в головной мозг становится ведущим фактором, значительно снижающим качество жизни и ограничивающим срок автономности пациента. Последний фактор в настоящее время является, пожалуй, не менее важным, нежели стандартные онкологические показатели. Такой показатель имеет не только отчетливое социально-экономическое значение, в отношении влияния на организацию системы здравоохранения, но и несет значимую психоэмоциональную нагрузку в отношении больного и его окружения. Современное представление о лечении пациентов с впервые выявленными метастазами рака молочной железы в головной мозг, как и церебральных метастазов других злокачественных опухолей, определено клиническими рекомендациями, согласно постулатам которых после локального воздействия первой линии реализуется МРТ скрининг с оценкой эффективности лечения метастатических опухолей головного мозга на основании критериев RANO. Однако влияние различных хирургических технологий на характер и вариант рецидивного течения церебральных поражений, наблюдаемом у 31–48 % пациентов, предметно не изучен, а выбор последующего лечения, основанный на предполагаемом прогнозе течения системного онкологического процесса строго не регламентирован.

Таким образом, целенаправленное изучение рецидивного метастатического интракраниального поражения при раке молочной железы, направленное на адаптацию подтипспецифического и морфоспецифического как локального, так и системного лечения в настоящее время наиболее релевантно и имеет несомненный практический интерес.

Цель: определение характера рецидивирования церебральных метастазов в зависимости от метода локального воздействия первой линии, биологического подтипа опухоли и морфологических свойств церебрального метастатического процесса.

Материалы и методы.

Работа основана на анализе результатов комплексного обследования и лечения 162 больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга, находившихся в отделении нейрохирургии № 5 НМИЦ им. В. А. Алмазова, № 4 РНХИ им. А. Л. Поленова — филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова, отделении нейроонкологии «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» и радиотерапевтическом отделении № 2 «РНЦРХТ им академика А. М. Гранова» с 2018 по 2022 годы. В качестве первой линии локального воздействия резекция опухоли была выполнена в 58 случаях (35,8 %), лучевая терапия, в том числе радиохирургия и облуче-

ние всего объема головного мозга проведены в 104 случаях (64,2 %).

В процессе динамического наблюдения рецидивы церебральных метастазов выявлены по данным контрольных снимков магнитно-резонансной (МР) томографии головного мозга с магнитной индукцией 1,5 и 3 Тс в режимах T1 и T2, FLAIR, DWI и внутривенным контрастированием парамагнетиками: SPGR (vibe) ± fatsat (0,7–1,5 мм) в аксиальной проекции, либо T1 в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях с минимальным шагом. Локальным рецидивом считали увеличение на 20 % и более суммы наибольших размеров измеряемых очагов при МР томографии в режиме T1 с контрастным усилением в сравнении с исходными данными; дистантными очагами считали вновь образованные очаги, которые ранее не выявлялись и стали определяться как минимум в двух проекциях. Данные за рецидив церебральной метастатической болезни определены у 50 (30,8 %) больных. В этих наблюдениях первой линией лечения МГМ бала выполнена хирургическая резекция опухоли 18 (36 %) пациентам, радиохирургическое лечение — 23 (46 %) и лучевая терапия на весь объем головного мозга 9 (18 %) больным. Пациенты стратифицированы по биологическому подтипу первичной опухоли: люминальный А (HR+), люминальный В HER2 положительный (HR+/HER2+), HER2 позитивный (не люминальный), тройной негативный (HR-/HER2-). Все больные обследованы по стандартному протоколу, включающему клинические, лабораторные методы и методы нейровизуализации. Для оценки статуса системного процесса дополнительно к стандартному нейрохирургическому комплексу проводились компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, остеосцинтиграфия. Функциональный статус пациентов и степень социальной адаптации больных оценивалась на основании шкал Карновского и ECOG.

Методы статистической обработки.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи — квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически. Оценка безрецидивного периода и общей выживаемости определялась с помощью Каплана-Майера. Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Результаты.

Рецидивы церебральных метастазов диагностированы у 50 (30,8 %) женщин в возрасте от 28 до 80 лет. Средний возраст составил 52,9±12,3 года. Рак молочной железы в подавляющем большинстве случаев диагностирован на II А — 15 больных (30 %) и II В стадиях — 11 пациенток (22 %); реже — на III В и III С стадиях — 7 и 6 больных соответственно (14 % и 12 %); еще реже, а именно в 4 случаях (8 %) на IV стадии заболевания. Наиболее частым (88 %) гистологическим вариантом РМЖ в нашем исследовании была инфильтрирующая протоковая карцинома. HR+ биологический подтип РМЖ верифицирован в 16 % (N=8), HR+/HER2+ в 36 % (N=18), HER2+ и HR-/HER2- в 24 % (N=12) каждый. В 92 % случаев выявлены метастазы в головной мозг в среднем на сроке 60,9 месяцев от верификации первичной опухоли. На разных этапах лечения основного заболевания все пациенты получали системную терапию (неoadъювантную, адъювантную, ПХТ при прогрессировании, паллиативную полихимиотерапию) по схемам, соответствующим биологическим характеристикам первичной опухоли.

Зависимость между биологическим подтипом опухоли и характером первичного метастатического поражения головного мозга не была статистически значимой ($p=0,106$) (Таблица 1).

При анализе влияния способов первичного локального контроля на вариант рецидивирования церебрального поражения, особенно в отношении лептоменингеального канцероматоза нами было доказано, отсутствие какой-либо статистически значимой взаимосвязи ($p=0,638$) (Таблица 2).

Однако в результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по характеру церебральной прогрессии. Локальный вариант рецидивирования достоверно чаще ($p=0,001$) встречается в группе HR+ опухолей. Появление новых метастатических очагов или, так называемое, дистантное рецидивирование — в группе HR-/HER2- ($p=0,003$). По сравнению с другими биологическими подтипами РМЖ одновременно локальные и дистантные очаги рецидива чаще формируются в группе HR+/HER2+, канцероматоз одинаково часто встречается в группе HR+ и HR+/HER2+, однако эти данные не было статистически значимы (Рис 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ между исследуемыми группами, влияние биологического подтипа опухоли на характер первичного метастазирования в головной мозг. Table 1. Comparative analysis between the study groups, the effect of the biological subtype of the tumor on the nature of primary metastasis to the brain.

Группа N		HR+		HR+/HER2+		HER2+		HR-/HER2-		P-value
		%	N	%	N	%	N	%	N	
Первичные МТС	одиночные	1	12,5	5	27,8	5	41,7	4	33,3	0,106
	олигометастазы	3	37,5	5	27,8	2	16,7	2	16,7	
	множественные образования в обоих полушариях	0	0	1	5,6	0	0,0	0	0,0	
	множественные супра-субтенториальные образования	1	12,5	7	38,9	5	41,7	6	50,0	
	канцероматоз	1	12,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Канцероматоз+mts в кости черепа	2	25	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Таблица 2. Сравнительный анализ между исследуемыми группами, влияние метода лечения первой линии на характер рецидива. Table 2. Comparative analysis between the study groups, the effect of the first-line treatment method on the nature of relapse.

Метод лечения Рецидив	Хирургия		Радиохирургия		ОБГМ		P-value
	N=18	36 %	N=23	46 %	N=9	18 %	
Локальный	4	22,2	7	30,4	3	33,3	0,638
Дистантный	7	38,8	8	34,8	2	22,2	
Локальный + дистантный	5	27,8	5	21,7	3	33,3	
Канцероматоз	1	5,6	1	4,4	0	0,0	
Дистантный + канцероматоз	1	5,6	2	8,7	0	0,0	
Локальный + канцероматоз	0	0,0	0	0,0	1	11,1	

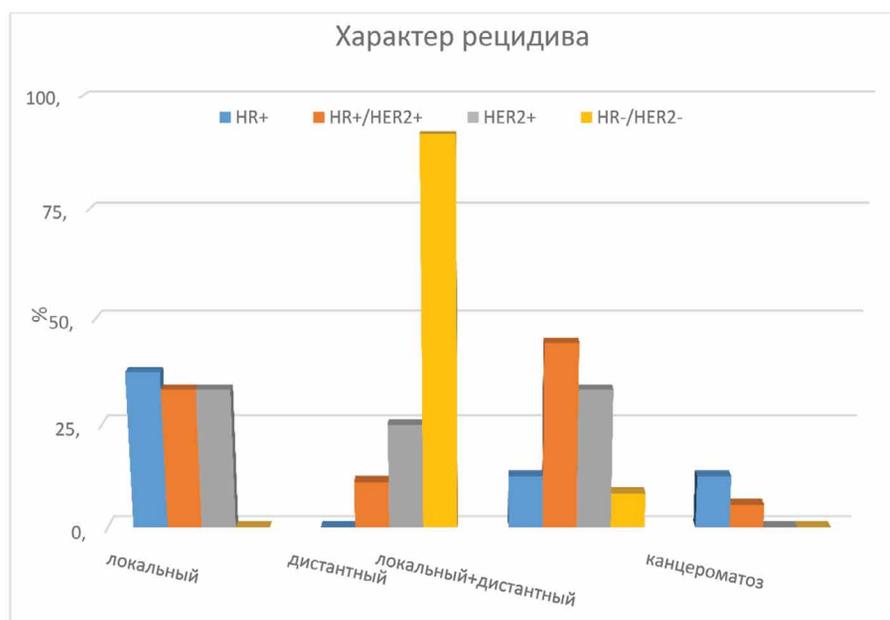


Рисунок 1. Сравнительный анализ между исследуемыми группами по характеру рецидива.

Figure 1. Comparative analysis between the study groups by the nature of recurrence

Первый безрецидивный период среди всех пациентов составил $7,74 \pm 8,04$ месяца. При этом в 20 случаях было от 2 до 4 рецидивов. Влияния биологических особенностей первичной опухоли на безрецидивный период ($p=0,09$) и количество рецидивов ($p=0,74$) выявлено не было (Таблица 3).

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что среднее время наступления рецидива в группе HR+ составило $3,88 \pm 1$ месяцев (95 % ДИ: 1,9–5,85 месяцев) (Рис. 2). В группе HR+/HER2+ — $2,5 \pm 0,36$ месяцев (95 % ДИ: 1,8–3,20 месяцев). В группе HER2+ — $2,42 \pm 0,48$ месяцев (95 % ДИ: 1,47–3,37 месяцев). В группе HR-/HER2- — $2,08 \pm 0,8$ месяцев (95 % ДИ: 1,92–2,25 месяцев). Зависимость развития рецидива от биологического подтипа опухоли, оцененная с помощью log-rank критерия Мантеля-Кокса, была статистически не значимой ($p=0,182$).

Медиана ОБ составила 28,5 мес. (Q_1 13,25; Q_2 40,75), ОБ на сроках 6, 12 и 24 мес. — 90 %, 82 % и 56 % соответственно. В результате сравнительно-

го анализа между группами были получены достоверные различия по общей выживаемости. Последняя была достоверно больше в группе HER2+ РМЖ (Рис. 3). Зависимость общей выживаемости от биологического подтипа опухоли, оцененная с помощью log-rank критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой ($p=0,004$).

Наиболее высокий показатель средней выживаемости отмечен в группе больных с HER2+ формой рака молочной железы, он составил $37,97 \pm 5,67$ месяца (95 % ДИ: 26,9–49,1). Сходные показатели были нами зафиксированы у пациенток в группе HR+/HER2+ — $35,82 \pm 4,15$ месяцев (95 % ДИ: 27,7–43,9). Данный признак был значимо хуже у больных с HR+ и составил $22,5 \pm 6,1$ месяца (95 % ДИ: 10,5–34,5 месяцев). Крайне низкие показатели средней выживаемости отмечены в случаях с HR-/HER2- РМЖ, а именно $17 \pm 3,37$ месяцев (95 % ДИ: 10,4–23,6 месяцев). Характеристики функции выживания представлены на рисунке 4.

Таблица 3. Сравнительный анализ между исследуемыми группами.

Table 3. Comparative analysis between the study groups.

Группа	HR+		HR+/HER2+		HER2+		HR-/HER2-		P-value
	M±SD	95 %ДИ	M±SD	95 %ДИ	M±SD	95 %ДИ	M±SD	95 %ДИ	
БРП	7,9±5,6	-5,4–21,1	7,2±1,5	4,1–10,3	8,6±1,5	5,3–11,9	7,6±1,8	3,6–11,5	0,09
Количество рецидивов	1	0,9–1,6	2	1,1–1,9	2	1,2–1,8	2	1–2,3	0,74
Общая выживаемость	22,5±6,5	7,1–37,9	33,4±3,4	26,1–40,6	36±4,9	25,2–46,8	17±3,4	9,6–24,4	0,013*

*достоверность различий при $p < 0,05$

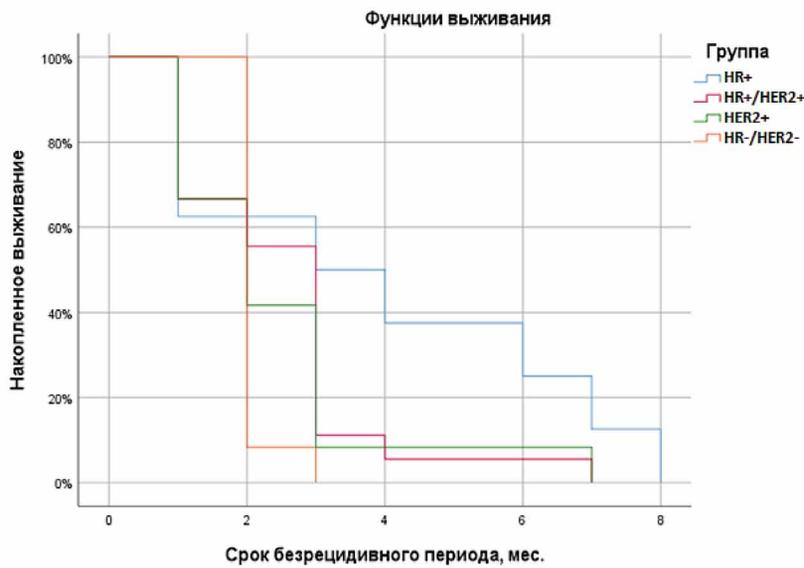


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая срок безрецидивного периода у больных с различным биологическим типом РМЖ.

Figure 2. Relapse-free survival by biological type of breast cancer.

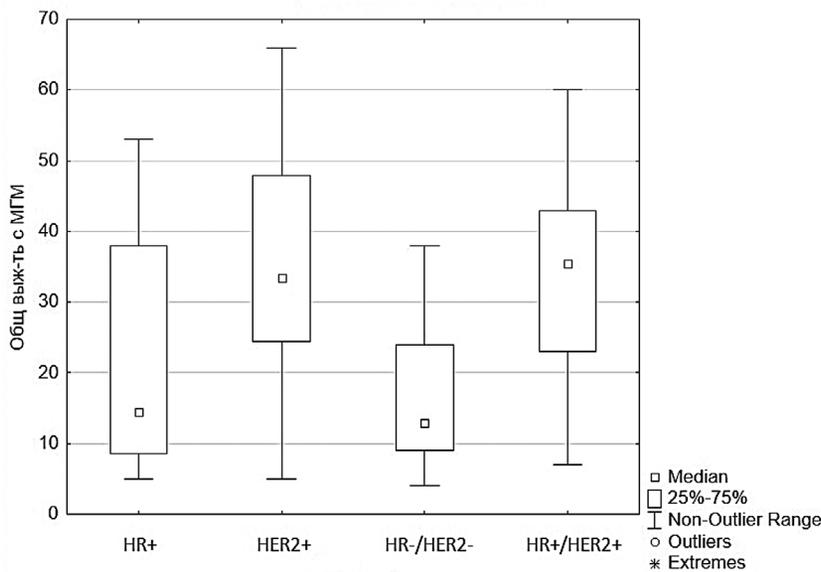


Рисунок 3. Общая выживаемость больных с рецидивирующим церебральным поражением у больных РМЖ.

Figure 3. Overall survival of patients with recurrent cerebral lesion in patients with breast cancer.

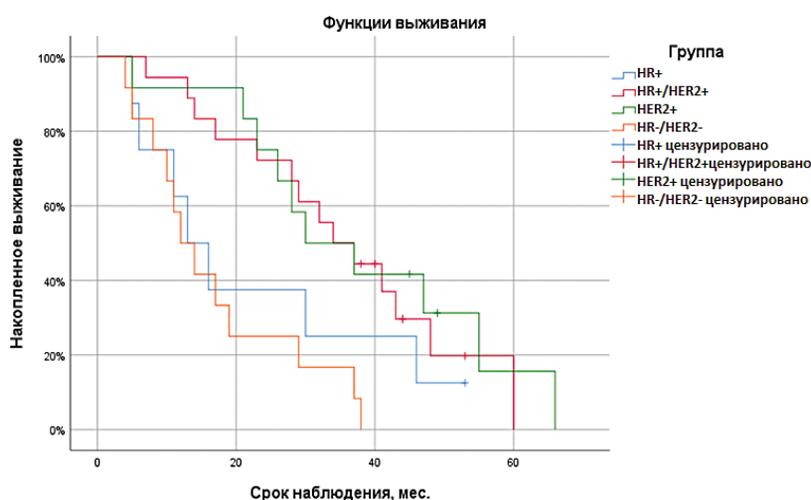


Рисунок 4. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая срок общей выживаемости больных с различным биологическим типом РМЖ.

Figure 4. Overall survival by biological type of breast cancer

Обсуждение.

С момента появления трастузумаба для лечения HER2-позитивного РМЖ естественное течение болезни значительно изменилось. Больные живут дольше даже при прогрессирующем раке из-за эффективного контроля экстракраниального заболевания. В таких условиях контроль за церебральным метастазированием выступает на первое место. Набор медицинских технологий, направленных на локальный контроль заболевания стандартен и включает хирургическую резекцию, радиохирургии и облучение всего объема мозга.

Многие исследования связывают максимальную эффективность хирургического лечения с объемом резекции и хирургической техникой. В исследовании Пател и соавт. авторы оценили предикторы локального рецидива после резекции солидного метастаза в головной мозг. Из 570 хирургических вмешательств в 35 % выполнена поэтапная резекция и в 65 % — удаление единым блоком. Общая частота местных рецидивов составила 15 %. Это исследование выявило два фактора, которые повлияли на локальный рецидив: объем опухоли (более 9,7 см3) и техника резекции. Авторы сообщили, что у пациентов, которым было проведено поэтапное удаление, вероятность развития локального рецидива была в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами, которым была выполнена резекция единым блоком ($p = 0,03$) [4]. Это было одно из самых ранних исследований, демонстрирующее высокую эффективность тотальной резекции методом «en bloc».

На примере с глиальными опухолями высокой степени злокачественности было продемонстрировано, что степень хирургической резекции, включающей неконтрастируемую часть новообразования коррелирует с увеличением безрецидивного периода. Данная сентенция справедлива и для рецидивных глиобластом. Что касается степени резекции рецидивирующих церебральных метастазов, то тотальное удаление опухоли с супрамаргинальной резекцией за пределами усиления контраста границ опухоли улучшает эффективность локального контроля в том числе за счет снижения риска появления имплантационных метастазов [5], [6], [7].

На ряду с местным рецидивом, развитие лептоменингеального канцероматоза являются серьезной проблемой при лечении метастазов в головной мозг. Встречаемость лептоменингеальной прогрессии в качестве местного рецидива как после хирургического, так и после радиохирургического лечения остается достаточно высокой и составляет от 11 до 20 % [8]. В исследовании Бану и соавт. оценивали риск развития лептоменингеального распространения у 165 пациентов, получавших стереотаксическую лучевую терапию на ложе удаленной опухоли. Важно, что частота лептоменингеальной диссеминации в течение 1 год после лечения составила 24 % (95 % ДИ, 9 %-41 %) при раке молочной железы по сравнению с 9 % (95 % ДИ, 5 %-14 %) при других злокачествен-

ных опухолей первичной локализации ($p=0.004$) [9]. Возникновение лептоменингеального канцероматоза при раке молочной железы связывают с непроницаемостью гематоэнцефалического барьера для применяемых химиотерапевтических агентов. Достоверно чаще развитие канцероматоза демонстрировали HER2+ и HR+ опухоли. Согласно литературным данным феномен лептоменингеальной прогрессии диктует сверхэкспрессия HER2, низкая проницаемость гематоэнцефалического барьера для трастузумаба [10], [11].

Устоявшееся мнение о том, что хирургическое лечение увеличивает частоту локальных рецидивов, а также лептоменингеального распространения в зоне хирургического интереса нами подтверждено не было. Частота рецидивов в группах после лучевой терапии и открытой хирургической резекции достоверно не различалась ($p=0,638$) и составила в нашем исследовании при хирургическом лечении 36 % (N=18), радиохирургии 46 % (N=23), ОБГМ 18 % (N=9).

Биологические подтипы РМЖ значимо отличаются в отношении органотропности метастазирования. Многочисленные исследования демонстрируют, что поражение ЦНС наиболее характерно для агрессивных вариантов заболевания (ТНР, HER2-позитивный РМЖ) [12], [13], [14], [15], [16]. Факт того, что лежащая в основе опухоли биология предсказывает развитие метастазов в ЦНС подтверждается и в нашем исследовании (36 % (N=18) HR+/HER2+, 24 % (N=12) HER2+ и 24 % (N=12) HR-/HER2-). Зависимости между биологическим подтипом опухоли и характером первичного метастатического поражения головного мозга выявлено не было ($p=0,106$), однако мы получили достоверно значимые различия между иммунофенотипом опухоли и характером рецидива ($p=0,001$). Предиктором развития локального рецидива стали HR+ и HER2+ статус первичной опухоли. Развитие дистантных метастазов в головном мозге достоверно чаще выявлялось при триплетнегативном раке молочной железы. Подтипоспецифический характер рецидивирования церебральных метастазов был продемонстрирован в исследовании Кэгни и соавт. Показано, что у пациентов с метастазами HER2+ РМЖ наблюдался более слабый локальный контроль, тогда как у пациентов с триплетнегативным раком вероятность отдаленного рецидива в головном мозге выше [17].

Высокие показатели общей выживаемости среди всего объема исследуемых, по нашему мнению, подтверждают факт высокой эффективности работы системной терапии в отношении экстракраниального процесса, но не в отношении церебральных метастазов или поражения оболочек головного мозга. Противоопухолевая терапия за последнее десятилетие позволила больным раком молочной железы «доживать» до метастазов в головной мозг, а методы локального воздействия в головном мозге до интракраниального рецидивирования.

Заключение.

Высокие риски местного рецидива церебральных метастазов указывают на необходимость более агрессивного локального воздействия с применением гибридных технологий, с одной стороны и усиления подтипспецифического системного воздействия — с другой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Субботина Дарья Романовна/Subbotina Dar'ya Romanovna
<https://orcid.org/0000-0003-0836-4960>

Гуляев Дмитрий Александрович/
Gulyaev Dmitry Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>

Курнос Иван Александрович/Kurnosov Ivan Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>

Белов Игорь Юрьевич/Belov Igor' Yurievich
<https://orcid.org/0000-0003-2473-2671>

Карташев Артем Владимирович/
Kartashev Artem Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>

Яковенко Игорь Васильевич/Yakovenko Igor' Vasil'evich
<https://orcid.org/0000-0002-7941-5027>

Самочерных Никита Константинович/
Samochnykh Nikita Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-6138-3055>

Сулин Константин Андреевич/Sulin Konstantin Andreevich
<https://orcid.org/0000-0001-6794-2420>

Литература/References

- Lin, N.U. and E. P. Winer, Brain metastases: the HER2 paradigm. Clin Cancer Res, 2007. 13(6): p. 1648–55.
- Martin, A.M., et al., Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. JAMA Oncol, 2017. 3(8): p. 1069–1077.
- Rick, J.W., et al., Systemic therapy for brain metastases. Crit Rev Oncol Hematol, 2019. 142: p. 44–50.
- Patel, A.J., et al., Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. J Neurosurg, 2010. 113(2): p. 181–9.
- Pessina, F., et al., Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. World Neurosurg, 2016. 94: p. 6–12.
- Kamp, M.A., et al., Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. Acta Neurochir (Wien), 2015. 157(6): p. 905–10; discussion 910–1.
- Kamp, M.A., et al., Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. Acta Neurochir (Wien), 2012. 154(11): p. 1981–6.
- Brown, D.A., et al., Breast brain metastases are associated with increased risk of leptomeningeal disease after stereotactic radiosurgery: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Metastasis, 2020. 37(2): p. 341–352.
- Atalar, B., et al., Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87(4): p. 713–8.
- Elm'hadi, C., et al., [Meningeal carcinomatosis in breast cancer: from diagnosis to treatment]. Rev Neurol, 2017. 64(7): p. 319–324.
- Slamon, D.J., et al., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med, 2001. 344(11): p. 783–92.
- Arslan, U.Y., et al., Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. Breast, 2011. 20(6): p. 562–7.
- Holzer, I., et al., Receptor Discordance of Metastatic Breast Cancer Depending on the Molecular Subtype. Breast Care (Basel), 2020. 15(6): p. 648–654.
- Jung, J., et al., Discordances in ER, PR, and HER2 between primary breast cancer and brain metastasis. J Neurooncol, 2018. 137(2): p. 295–302.
- Lin, N.U., et al., Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer, 2008. 113(10): p. 2638–45.
- Колядина, И., et al., Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии, 2018. 80(6): p. 62–67.
- Cagney, D.N., et al., Breast cancer subtype and intracranial recurrence patterns after brain-directed radiation for brain metastases. Breast Cancer Res Treat, 2019. 176(1): p. 171–179.