

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И.
МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СУББОТИНА
ДАРЬЯ РОМАНОВНА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Гуляев Дмитрий Александрович

Санкт-Петербург

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	14
1.1 Эпидемиология рака молочной железы с метастатическим церебральным поражением.....	14
1.2 Характер метастатического поражения головного мозга и его оболочек при раке молочной железы.....	21
1.3 Молекулярно-биологические и иммуногистохимические преобразования в церебральных метастатических опухолях при раке молочной железы	24
1.4 Хирургическая резекция церебральных метастазов рака молочной железы....	29
1.5 Лучевая терапия при метастатической раке молочной железы в головной мозг	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Общая характеристика клинического материала	41
2.2 Диагностические методы.....	42
2.3 Клиническая характеристика.....	44
2.4 Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование.....	46
2.5 Технические средства, использованные при проведении хирургических вмешательств	47
2.6 Применение различных методов лучевой терапии	48
2.7 Оценка результатов хирургического лечения	48
2.8 Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования	49
ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	50
3.1 Хирургическая неврология	50
3.2 SRS в структуре лечения церебральных метастазов рака молочной желез.....	58
3.3 Хирургическая тактика при метастатическом поражении головного мозга	61
3.4 Кистозные метастазы	74

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПЕРВИЧНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	78
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЯ	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРП – безрецидивный период

ИОМ – интраоперационный мониторинг

КТ – компьютерная томография

МГМ – метастазы в головной мозг

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

РМЖ – рак молочной железы

СОД – суммарная общая доза

ЦНС – центральная нервная система

ER – рецептор эстрогена (estrogen receptor)

GK – гамма-ножа

HER2 – рецептор второго эпидермального человеческого фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2)

PR – рецептор прогестерона (progesterone receptor)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы – злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы железы, в этиопатогенезе которого решающую роль играет комплекс генетических, гормональных, метаболических и экзогенных факторов (Сарибекян Э.К., 2011). В мировых канцеррегистрах данная патология занимает лидирующие позиции в отношении заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований женского населения (Семиглазов В.Ф. et al., 2017; Siegel R. L. et al., 2019; Sung H. et al., 2021; Arnold M. et al., 2022). В России к 2021 году рак данной локализации составил 22,1% всех онкологических заболеваний, занимая первое место по показателю смертности (15,8%) среди женского населения от злокачественных опухолей (Каприн А.Д., 2022; Mubarik S. et al., 2022).

Несмотря на широкое внедрение современных методов ранней диагностики и скрининговых обследований, у каждой 10-ой больной (6-12%) диагностируется диссеминированный опухолевый процесс (IV стадия) (Божок А.А., 2013; DeSantis C. E. et al., 2019). Вторичное поражение костей при раке молочной железы наблюдается в 50,7% случаев, легких - 23,9%, печени - 19,7%, головного мозга - 5,7% (Wu Q. et al., 2017). Последнее ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, вызывая быстрое прогрессирование очаговой и общемозговой симптоматики. Медиана общей выживаемости при лечении составляет около 15 месяцев (Kim J. S. et al., 2020). Длительность безрецидивного периода, органотропность и характер метастатического поражения напрямую зависят от биологического подтипа первичной опухоли (Колядина И. и соавт., 2018; Sperduto P. W. et al., 2020). Чаще других в головной мозг метастазирует HER2-положительный и тройной негативный рак - в 50% случаев (Kennecke H. et al., 2010; Семиглазова Т.Ю., 2021; Pestalozzi V. C. et al., 2013; Martin A. M. et al., 2017; Liu N. et al., 2018; Müller V. et al., 2023).

Важно отметить, что РМЖ отличается генетической нестабильностью. Это обусловлено различным уровнем экспрессии мембраносвязанных рецепторов в первичной и метастатической опухолях, что в ряде случаев является основанием для изменения терапевтического агента (Лобанова Н.В., 2012; Асхлеташвили Д.Р., 2017; Timmer M. et al., 2017; Jung J. al., 2018; Grinda T. et al. 2021).

Терапевтические стратегии в отношении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы основываются на мультидисциплинарном подходе и складываются из ряда факторов, в том числе клинических (возраст, функциональный статус, неврологический дефицит), анамнестических (предшествующее лечение), морфологических (количество и локализация очагов, размеры, суммарный объем, выраженность перифокального отека) и биологических (молекулярно-генетические особенности первичной опухоли) (Плотникова В. Е., 2013; Nie Y. et al. 2023).

Резекция опухоли остается стандартным методом воздействия в отношении больных с доступным для хирургии, ограниченным метастатическим поражением, обеспечивая быстрый регресс неврологической симптоматики, уменьшая сроки применения кортикостероидов, сохраняя высокий уровень функциональной активности для осуществления дальнейшего противоопухолевого лечения пациента (Al-Shamy G., 2009; Schödel P. et al., 2020). Все вышеизложенные клинические эффекты наиболее полно обеспечивает методика "en-bloc"-резекции, параллельно снижая риск локального рецидива за счет удаления опухолевой инфильтрации паренхимы головного мозга (Севян Н.В., 2021; Patel A. J. et al., 2010). Те же цели преследуют концепция тотальной супрамаргинальной резекции (MTR - microscopic total resection) и проведение стереотаксической радиохирургии. Последняя доказано увеличивает безрецидивную и общую выживаемость больных с ИК \geq 80 при условии минимальных проявлений экстракраниальной болезни (Mahajan A. et al., 2017).

Итогом такого лечения должно быть не только сохранение качества жизни пациента и его автономности на максимально высоком уровне, но и сокращение фармакологической агрессии за счет симптоматической ее составляющей. Однако

в ряде случаев достижение идеального неврологического, клинического и онкологического результатов невозможно по весьма объективным причинам, особенно в отношении очагов с преобладанием кистозного компонента ввиду крайней субъективности интраоперационной визуализации границы опухоли и ограничений в применении методов лучевого воздействия из-за большого объема очаг (Kim M. et al., 2015). В таких случаях гибридизация современных высокотехнологичных методик хирургического и высокоэнергетического локального контроля может быть весьма эффективной.

В настоящее время хирургическая резекция, стереотаксическая радиотерапия (СРС) (в режиме радиохирургии или гипофракционирования), облучение всего головного мозга (ОВГМ) и системная противоопухолевая терапия - основные методы лечения пациентов с данной патологией.

Очевидный клинический интерес представляет факт рецидивирования церебрального поражения после первичного лечения, наблюдаемый у 31-48% больных (Kamp M. A. et al., 2018; Cagney D. N. et al., 2019). Изучение клинических, морфологических и иммуногистохимических предикторов церебрального рецидива, его сроков и характера безусловно может улучшить результат лечения больных раком молочной железы за счет профилактирования церебрального метастазирования и увеличения тем самым сроков ремиссии.

Все вышеизложенное говорит в пользу необходимости проведения целенаправленного проспективного когортного исследования, ориентированного на изучении особенностей церебрального метастатического процесса, которое, несомненно, может иметь важное научное, клиническое и социально-экономическое значения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что вопросы применения методов локального контроля в отношении метастазов злокачественных опухолей в головной мозг в самостоятельных вариантах или их комбинации широко освещены и в

отечественной, и в зарубежной литературе, до настоящего времени нет единого мнения о наиболее эффективном методе лечения пациентов с рецидивами метастатического церебрального поражения. Отсутствуют клинико-морфологическое обоснование применения различных методов лучевой терапии и показания к проведению хирургического лечения локального рецидива церебральной метастатической опухоли. Нет алгоритма использования комбинации различных методик в отношении последнего. В настоящий момент недооценена важность и эффективность использования гибридных хирургических технологий в отношении кистозных метастазов. Недостаточно раскрыто значение биологической гетерогенности рака молочной железы и его церебральной метастатической опухоли с целью разработки индивидуального плана лечения.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с церебральными метастазами рака молочной железы на основе дифференцированного подхода к хирургическому лечению исходя из особенностей клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик метастатического поражения головного мозга.

Задачи исследования

1. Оценить результаты хирургического лечения у пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг.
2. Изучить молекулярно-генетические особенности метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы.
3. Выявить факторы, влияющие на характер рецидивирования метастатического поражения головного мозга.
4. Разработать дифференцированные подходы к лечению церебральных метастазов рака молочной железы на основе применения гибридных хирургических технологий.

Научная новизна

На основании проведенного исследования впервые были получены данные, доказывающие возможность гиперэкспрессии HER 2 мембранных рецепторов в метастатическом узле по отношению к уровню их экспрессии в первичной опухоли. Данный феномен не только расширяет представление об онкогенезе, но и предоставляет возможность применения таргетной терапии больным с заболеваниями нейрохирургического и онкологического профиля.

Впервые на достаточном клиническом и морфологическом материале доказано влияние клинико-морфологических свойств первичной и метастатической опухолей на характер рецидивного метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы. На основании этих данных могут быть спрогнозированы исходы и в результате скорректированы как объем хирургического лечения, так и доза лучевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Использование гибридных хирургических технологий, MIS-технологий и дифференцированной тактики их выбора обеспечивает приемлемое качество жизни в условиях высокой автономности больных с церебральными метастазами в головной мозг.

С целью увеличения сроков автономности пациентов с ограниченным (1-3) числом церебральных метастазов рака молочной железы у пациентов с контролируемым первичным заболеванием доказана эффективность проведения одномоментного их удаления.

С целью гистологической верификации в случаях первично множественного рака, а также молекулярно-генетического ретестирования в процессе естественного течения системного злокачественного процесса доказана целесообразность проведения биопсии церебральной метастатической опухоли.

Методология и методы диссертационного исследования

Совокупность универсальных и специальных методов научного познания, используемых для достижения цели и решения задач диссертационного исследования явились основой ее методологии. Проведено многолетнее исследование, основанное на анализе архивного материала, результатах хирургического и радиохирургического лечения 162 пациентов с церебральными метастазами рака молочной железы, которым проводилось лечение на базе отделения нейрохирургии №5 НМИЦ им. В.А.Алмазова, 4 нейроонкологического отделения РНХИ им. А.Л.Поленова, радиотерапевтического отделения №2 РНЦРХТ им академика А.М. Гранова.

Работа выполнялась поэтапно с использованием клинического, экспериментального, статистического методов, метода сравнения и включала в себя четыре этапа. На первом этапе проводился отбор пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг, в соответствии с критериями включения. На втором этапе пациентам по показаниям выполнялась хирургическая резекция опухолей в том числе с применением гибридных хирургических технологий и интраоперационных методов контроля, а также радиохирургическое лечение. Проводилось патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование материала опухоли с последующей оценкой экспрессии ER, PR, HER2 клетками опухоли. На третьем этапе проводился отбор и динамическое наблюдение пациентов с рецидивами метастатических очагов в головной мозг с последующей оценкой характера рецидивирования. На четвертом этапе проводилось сравнение и статистическая обработка полученных результатов по основным параметрам (оценка динамики неврологического статуса, молекулярно-генетические детерминанты, характер рецидивирования, продолжительность безрецидивного периода, продолжительность жизни пациентов).

Для визуализации данных применялись табличные и графические методы, общенаучные методы статистического и сравнительного анализов. Работа выполнена согласно современным требованиям к научно-исследовательской

работе, проводилась с учетом рекомендаций ведущих российских и зарубежных профессиональных ассоциаций.

Положения, выносимые на защиту

1. При метастазах рака молочной железы в головной мозг выбор способа локального контроля не влияет на частоту развития лептоменингеальной диссеминации.

2. Использование гибридных хирургических технологий достоверно увеличивает безрецидивный период церебрального поражения и улучшает качество жизни больных.

3. Первичная и церебральная метастатическая опухоли в четверти случаев гетерогенны по своему строению и демонстрируют дискордантность по уровню экспрессии рецепторов HER 2, ER, PR.

Степень достоверности и апробация результатов

За исключением системной противоопухолевой терапии к методам локального контроля в отношении церебральных метастазов рака относится микрохирургическая резекция, стереотаксическая лучевая терапия и облучение всего головного мозга в качестве комбинированного или самостоятельного лечения (Плотникова В. Е., 2013; Nie Y. et al. 2023; Al-Shamy G., 2009; Schödel P. et al., 2020; Hall W. A. et al., 2000; Al-Shamy G., Sawaya R., 2009; Chi A., Komaki R., 2010; Kalkanis S. N. et al., 2010). При этом комбинированное воздействие хирургическим и методом лучевой терапии позволяют достоверно увеличить срок безрецидивного периода (Mahajan A. et al., 2017).

Стандартные методики лечения кистозных метастазов не доказали свою эффективность в сравнении с солидными опухолями по ряду причин, связанных со структурно-морфологическими свойствами (Pan H.C. et al., 2005; Kim M. et al.,

2015; Ebinu J. O. et al., 2013; Jung J. et al., 2014; Oshima A. et al., 2017; (Sadik Z. H. A. et al., 2021). Что и обосновало потребность разработки и внедрения в клиническую практику дифференцированной тактики хирургического лечения с применением компьютерного моделирования и гибридных хирургических технологий.

Одним из ключевых факторов, влияющий на прогноз и выбор тактики лечения больных с метастатическим РМЖ являются молекулярная-генетические показатели опухолей и их динамика. Зачастую метастазы демонстрируют различный уровень экспрессии рецепторов, что обуславливает необходимость изменения терапевтического агента. (Лобанова Н.В., 2012; Асхлеташвили Д.Р., 2017; Timmer M. et al., 2017; Jung J. al., 2018; Grinda T. et al. 2021).

Проблема гетерогенности первичной и церебральной метастатической опухолей недостаточно освещена в мировой литературе, остаются не до конца изученными вопросы патофизиологии описанных молекулярно-биологических преобразований и объема модификации терапевтического агента.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждались на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), X юбилейном международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2022), конференции нейрохирургов Приволжского Федерального округа (Чебоксары, 2022), IX Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2022» (Санкт-Петербург, 2022), IX ежегодной конференции нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа (Санкт-Петербург, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неврология в онкологии. Мультидисциплинарный подход к проблеме» (Санкт-Петербург, 2023).

Личный вклад автора

Автором определены актуальность, цель и задачи исследования, проведено обобщение данных мировой научной литературы. Лично автор проводил отбор 162 пациентов с церебральными метастазами рака молочной железы, 38 (23,5%) операций выполнены при его непосредственном участии. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичной документации. Выполнена статистическая обработка материала с подведением промежуточных и окончательных итогов исследовательской работы, сформулированных в виде основных положений диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практику работы ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ «Волгоградского областного онкологического диспансера».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ, из них 6 в рецензируемых в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст иллюстрирован 8 таблицами и 36 рисунком. Список литературы содержит 161 источник.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.1 Эпидемиология рака молочной железы с метастатическим церебральным поражением

Рак молочной железы (РМЖ) - злокачественная эпителиальная опухоль, исходящая из клеток, выстилающих протоки молочных желез. Это наиболее часто встречающаяся опухоль в женской популяции с неизменным ростом заболеваемости и смертности. По оценкам базы данных GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения в 2012 году во всем мире было диагностировано 1,7 миллиона новых случаев и 521 900 тысяч смертей, обусловленных данным заболеванием, в 2020 году - 2,2 миллиона новых случаев РМЖ (24,5% всех случаев рака) (Lauby-Secretan, Scoccianti et al., 2015). Уровень заболеваемости значительно отличается в зависимости от географического региона. Более высокие показатели в Европе и Северной Америке (113 случаев на 100 000 женского населения), где рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым в женской популяции (Таблица 1). Напротив, самый низкий уровень заболеваемости РМЖ в странах Африки, Южной и Центральной Азии (26 случаев на 100 000 женского населения).

Таблица 1 – Показатели заболеваемости и смертности рака молочной железы у женщин в разных странах (2018 год)

Регион	Заболеваемость, показатель на 100 тыс. населения	Смертность, показатель на 100 тыс. населения
1	2	3
Австралия и Новая Зеландия	94,2	12,6
Западная Европа	92,6	15,5
Северная Европа	90,1	14,1
Северная Америка	84,8	12,6

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Южная Европа	80,3	13,3
Полинезия	70,5	21,6
Южная Америка	56,8	13,4
Центральная и Восточная Европа	54,5	15,5
Карибский бассейн	50,2	18,1
Меланезия	49,7	25,5
Северная Африка	48,9	18,4
В МИРЕ	46,3	13
Южная Африка	46,2	15,6
Западная Азия	45,3	13,6
Микронезия	42,5	16,3
Восточная Азия	39,2	8,6
Центральная Америка	38,3	10,1
Юго-Восточная Азия	38,1	14,1
Западная Африка	37,3	17,8
Восточная Африка	29,9	15,4
Средняя Африка	27,9	15,8
Южно-Центральная Азия	25,9	13,6

Такие различия могут быть объяснены распространенностью основных факторов риска, среди которых выделяют репродуктивные: раннее менархе, поздний климакс, позднее рождение первого ребенка, длительный прием оральных контрацептивов и заместительную терапию эстроген содержащими препаратами; и другие: избыточный вес, низкую физическую активность и злоупотребление алкоголем. Огромное значение имеет распространенность в популяции мутаций BRCA1 и BRCA2, приводящих к крайне высокому риску развития рака молочной железы и яичников. Показатели заболеваемости часто выше в странах, реализующих программы скрининга рака молочной железы. Кроме этого, усовершенствование диагностических мероприятий и технологий, направленных на раннее выявление РМЖ способствовало увеличению числа, впервые выявленного РМЖ на I и II стадиях заболевания.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2021 году рак молочной железы (22,1%) сохраняет

ведущую позицию среди онкологических заболеваний. В 2020 году в России зарегистрировано 69714 (57241 за 2010 год) случаев впервые в жизни установленного диагноза «Рак молочной железы», среднегодовой темп прироста за период с 2011 по 2021 годы при этом составил 1,72%. В структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте, составляя 15,8%. Абсолютное число умерших за 2011 составило 23320 случаев и 20480 случаев за 2021 г. (Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М. и соавт., 2017; Каприн А.Д., 2022). Большинство больных к моменту установления диагноза достигают 60 лет (средний возраст 61,3) (Каприн А.Д., Старинский А.В. и соавт., 2015).

При нематастатическом раке молочной железы одним из наиболее важных прогностических факторов является возраст пациентки (Brandt J. et al., 2015). Возраст определяет прогноз как для очень молодых пациентов, то есть для пациентов в возрасте 40 лет или меньше, так и для пожилых пациентов, то есть для пациентов в возрасте 70 лет и старше (Alieldin N. H. et al., 2014). Эти две группы пациентов более уязвимы и, как правило, имеют худший прогноз по сравнению с пациентами среднего возраста. Так, например, средний возраст диагностированного рака груди в Соединенных Штатах составляет около 62 лет. И эти пациенты, как правило, имеют лучший прогноз. Более половины (60%) впервые в жизни регистрируемых злокачественных новообразований имеют III–IV стадии, что приводит к увеличению смертности и значительной инвалидизации больных.

При раке молочной железы основной причиной смерти является не первичная опухоль, а ее отдаленные метастазы. На всем протяжении течения заболевания у 10-16% пациентов будут развиваться симптоматические метастазы в головной мозг (Lin Y. et al., 2004). 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 (Lin Y. et al., 2007). При этом важным прогностическим фактором

у пациентов с 4 стадией болезни или метастатическим заболеванием является промежуток времени, который проходит между первоначальным диагнозом и рецидивом опухоли, поэтому безрецидивная выживаемость (DFS), чем длиннее интервал DFS, тем лучше прогноз для пациентов в целом, и, наоборот, чем короче это время, тем хуже прогноз (Pogoda K. et al., 2013).

Раннее хирургическое вмешательство обеспечивает хороший клинический результат, профилируя рецидив. Однако в случаях более агрессивных биологических форм или в запущенных стадиях заболевания как локальный рецидив, так и поражение других целевых органов становится огромной терапевтической проблемой. Достижения в системной терапии привели к улучшению не только местного, но и системного контроля над течением онкологического процесса и, как следствие - увеличению общей выживаемости. При первичном контроле за опухолевым процессом поздние метастазы, после 10 лет от диагностики и резекции основного очага - выявляются весьма редко. Среди факторов риска такого течения заболевания в литературе обсуждаются следующие причины: стадия первичного процесса (поражение лимфоузлов), статус ER + и отрицательный статус HER-2. Следует отметить, что метастатическое поражение органов и систем проявляется как правило в конечной стадии заболевания, но может быть и первым симптомом его проявления. Несмотря на постоянный прогресс в понимании законов и принципов онкогенеза, разработку и внедрение новых комбинированных методов лечения рака молочной железы, способных контролировать рост первичной опухоли, метастатическая диссеминация все еще остается значимой клинической проблемой. Обычно развивается поражение плоских скелетных костей, легочной паренхимы, лимфатических узлов, печени и головного мозга; гораздо реже диагностируются опухолевые дериваты в эндокринных органах, перикарде, брюшной полости, орбите и глазном яблоке. Описаны казуистические случаи изолированного метастазирования в гепато-билиарную систему, возникающие после длительного латентного периода, занимающего от трех до двадцати лет (Missori G. et al., 2020). Наиболее часто встречающимся гистологическим вариантом церебральных метастазов рака молочной железы является

инфильтративная протоковая карцинома (Летягин В., Шуваев К., 2007). Примерно у 50% больных с IV стадией, выявляется тройной негативный рак (TNBC) или положительный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2).

Следует отметить, что по сравнению с экстракраниальными поражениями, эффективность большинства системных методов лечения в отношении метастазов в головной мозг значимо ниже (Rick J. W. et al., 2019), что парадоксально увеличивает частоту именно церебрального поражения. Например, метаанализ рандомизированных исследований, в которых изучали добавление трастузумаба к HER2-антителам к стандартной адъювантной химиотерапии, выявил более высокую частоту метастазов в центральную нервную систему у пациенток, получавших трастузумаб, несмотря на снижение общего числа экстракраниальных рецидивов (Bendell J. C. et al., 2003).

Интракраниальное метастазирование при впервые выявленном раке молочной железы — это всегда IV стадия опухолевого процесса, проявляющая себя как распространенный, хронический, злокачественный процесс с минимальными резервами терапевтического воздействия, способный значительно изменить клиническое течение болезни. Сопутствующая неврологическая симптоматика, тяжелое психологическое воздействие на больного, изменения в плане онкологического лечения и ограничения на участие в клинических испытаниях - основные, но далеко не единственные проблемы, обусловленные церебральной диссеминацией злокачественных неоплазм.

В ретроспективном исследовании 2019 года, проведенном в рамках программы «Эпидемиологическая стратегия и медицинская экономика» (ESME), у 25% пациентов с прогрессирующим раком молочной железы медиана времени возникновения церебральных метастазов (от 10 до 16% из которых были симптоматическими) составила 2-3 года после выявления первичной опухоли (Darlix A. et al., 2019). Появление таковых является независимым прогностическим фактором более короткой общей выживаемости с соотношением рисков 1,58 (95%CI: 1,04-2,41, P = 0,033) (Jung J. et al., 2012). Установлено, что у 25% - 50% больных даже

через много лет после постановки диагноза и удаления первичной опухоли развиваются метастазы, приводящие в конечном итоге к летальному исходу. При этом 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 (Martin A. M. et al., 2017). Для пациентов с HER2+ РМЖ частота метастазов в головной мозг составила 31% при медиане наблюдения 30,7 месяцев (IQR: 24,0-34,0), для пациентов с тройным негативным РМЖ 32% при медиане наблюдения 32,8 месяца (IQR: 18,5-40,6) (Kuksis M. et al., 2021). В исследовании RegistHER сообщается о частоте возникновения метастазов в головной мозг у пациентов с HER2+ РМЖ равной 37,3 % с медианой наблюдения 29,0 месяцев, при тройном негативном РМЖ поражение головного мозга встречается в диапазоне - от 12,4% до 41,7% (Brufsky A. M. et al., 2011). Отмечено, что совершенствование современных нейровизуализационных методик - МРТ с напряжением поля в 7Тл - значительно (на 20%) увеличивает вероятность выявления микрометастазов в головной мозг.

В интерпретации понятия «органотропность» при церебральном метастазировании злокачественных опухолей ключевую роль играют особенности кровоснабжения головного мозга. Данными особенностями являются широко-развитая микрокапиллярная сеть и более высокий по сравнению с другими органами объемный кровоток, пропорционально которому в большинстве случаев и распределяются метастазы в мозге. 80% метастазов локализуется в полушариях большого мозга, 20% – в мозжечке и стволе головного мозга. В 50% случаев поражение может быть солитарным (Абдураимов А., Кучук П., 2010). Однако при раке молочной железы чаще, чем при иных формах встречается множественное поражение головного мозга, представляя до 78% всех случаев церебральных метастазов (Carioli G. et al., 2017).

В 2015 году Subbiah и др. опубликовали результаты исследования с участием 1552 пациентов, в котором привели 4 прогностически значимых показателя,

влияющих на общую выживаемость пациентов с метастазами рака молочной железы в головного мозг: возраст, KPS, подтип рака молочной железы, и количество церебральных метастазов (Subbiah I.M. et al., 2015). В 2018 году результаты предыдущего исследования подтвердили Tai и соавторы (Tai C.H. et al., 2018). Современные представления о факторах, влияющих на прогноз в отношении пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг резюмированы в шкале прогноза общей выживаемости GPA (Graded Prognostic Assessment). Данна шкала была модифицирована с прогностической оценки пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг (Modified Breast - Graded Prognostic Assessment Score; mB-GPA) (Приложение Ж) (Таблица 2).

Таблица 1 – Шкала прогноза общей выживаемости GPA

Клинические факторы			Баллы			Результат		
	0	0,5	1,0	1,5	2	Сумма баллов	Медиана продолжительности жизни	25-75 процентиль
Рак молочной железы								
Возраст	≥60	<60	-			0-1	3,4	1,4-7,3
ИК	<50	60	70-80	90-100		1,5-2,0	7,7	3,0-15,2
Подтип РМЖ	TN	-	Lum A	HER2	Lum B	2,5-3,0	15,1	5,9-27,4
						3,5-4	25,3	12,8-45,8

Среди мужского населения рак молочной железы занимает менее 1% от числа всех опухолей молочной железы, ежегодно в России регистрируется около 500 случаев, рак молочной железы у мужчин относится к редким формам (Николаев К.С. и соавт., 2014; Мерабишвили В., 2016). В большинстве случаев РМЖМ является гормон-позитивной опухолью и назначение эндокринотерапии в адъювантном режиме увеличивает показатели общей выживаемости (Зюзюкина А. В. и соавт., 2021). Несмотря редкую встречаемость РМЖМ к моменту первичной

верификации в 20% случаев диагностируются отдаленные метастазы, а у 18-54% пациентов отдаленные метастазы развиваются после лечения локализованных форм заболевания. Наиболее часто метастазы опухоли выявляются в костях, легких, печени и головном мозге (Летягин В., 2006).

1.2 Характер метастатического поражения головного мозга и его оболочек при раке молочной железы

Впервые опухолевые очаги в головном мозге были трактованы как метастатические французским патологоанатомом Cruveilhier в 1830 году на секции у пациентки диагнозом рак молочной железы и опухолевыми узлами в головном мозге. G. Hassin и A. Sinser в 1922 году подробно описали морфологическую картину изменений вещества головного мозга при возникновении в нем вторичных злокачественных новообразований. Дальнейшее изучение процессов метастазирования показало, что рак практически любой локализации и гистологической структуры может быть источником церебральных метастазов, правда различные опухоли ассоциируются с разной частотой интракраниального поражения (Barth A. et al., 1995). Так, поражение головного мозга чаще всего связано с первичным поражением органов грудной клетки и молочной железы (Bentson J. R. et al., 1988).

Диссеминация злокачественных опухолей с поражением головного мозга происходит, главным образом, за счет гематогенного пути распространения (Eichler A.F. et al., 2011). После переноса от основного очага, раковые клетки останавливаются в плотной церебральной капиллярной сети на границе серого и белого вещества (субкортикально) или в участках пограничного кровотока. Именно в этом участке мозговые сосуды имеют наименьший диаметр артериол, образуя «ловушку для эмболов». Достигнув органа мишени, раковые клетки могут длительное время не делиться или сразу запускать пролиферативные процессы, образуя вторичный очаг (Stegg P.S. et al., 2011; Massagué J., 2015). Существует

множество доказательств того, что клетки первичной опухоли посредством опухолевых экзосом подготавливают метастатический орган на ранних стадиях прогрессирования заболевания задолго до интравазации, изменяя процессы метаболизма и местный иммунитет в области преметастатической ниши (Liu Y., Cao X., 2016; Peinado H. et al., 2017; Aguado B. A. et al., 2017; Chen W. et al., 2018; Guo Y. et al., 2019). Во время ее формирования секрет раковых клеток нарушает работу гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активизирует клетки-резиденты, модулирует внеклеточный матрикс ткани мозга. Взаимодействие между раковыми и резидентными клетками в микроокружении опухоли способствует прогрессированию неоклассического процесса в направлении метастазируемого органа. Позже циркулирующие опухолевые эмболы достигают ГЭБ, проникают в паренхиму мозга и делятся уже в новом микроокружении, образуя метастатический очаг. Клетки способны выживать в новых условиях, адаптируя свое биологическое поведение и ремоделируя свое микроокружение посредством активации стромальных, эндотелиальных, иммунных клеток и фибробластов. Кроме этого, описана роль фактора транскрипции (TGLI1 фактор), активирующего процессы ангиогенеза, миграции и инвазии опухолевых клеток. TGLI1-позитивные клетки рака молочной железы секретируют повышенные уровни экзосомальных miR-1290 и miR-1246, что способствует активации астроцитов, росту стволовых клеток и моделированию метастатической ниши в головном мозге. Экспрессии TGLI1 фактора преобладает у HER2-положительных и триждынегативных опухолей. Однако, еще более высокий уровень экспрессии TGLI1 фактора обнаруживается в образцах церебральных метастатических опухолей по сравнению с первичными опухолями (Sirkisoon S.R. et al., 2020). По мнению ряда авторов, частота метастазирования РМЖ в головной мозг может быть обусловлена не только защитой метастатического очага гематоэнцефалическим барьером от воздействия собственного клеточного иммунитета и компонентов системной терапии, но и его способностью синтезировать вещества, поддерживающие выживание существующих и облегчающих имплантацию новых дериватов основного узла опухоли.

Макроскопически внутримозговые метастазы рака обычно имеют вид четко отграниченных округлых узлов с очагами некроза и мелкими кистами в центре, реже встречаются метастазы кистозной или кистозно-солидной макроструктуры. Плотная или плотноэластическая консистенция и желтовато-серый цвет метастаза рака молочной железы соответствуют характеристикам первичного опухолевого узла. В большинстве случаев метастатический очаг в головном мозге окружен зоной перифокального отека. Отек обусловлен дистрофическими и реактивными изменениями в паренхиме мозга, как реакция на компрессию и интоксикацию.

Вторичные злокачественные новообразования головного мозга в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 года классифицируют в зависимости от количества очагов в головном мозге на единичные – 1 очаг в головном мозге (или солитарные – один очаг в головном мозге и отсутствие других проявлений отдаленного метастазирования опухолевого процесса); олигометастатическое поражение головного мозга – 2-4 очага в головном мозге; множественные метастазы - 5 и более очагов в головном мозге (онкологии» 2020).

Кроме поражения головного мозга в виде одиночных или множественных узловых метастазов в качестве внутричерепной прогрессии рака молочной железы довольно часто встречается менингеальный канцероматоз (Elm'hadí C. et al., 2017). Это эволюционная форма опухолевого процесса, представленная поражением субарахноидального пространства, развивается у 2-5% больных раком молочной железы и обуславливает низкую выживаемость. Диагностика может быть затруднена из-за отсутствия специфичности клинических признаков, среди которых преобладают головная боль, когнитивные нарушения и симптомы прогрессирующих очаговых поражений (Elm'hadí C. et al., 2017). Встречаемость лептоменингеальной прогрессии в качестве местного рецидива как после хирургического, так и радиохирургического лечения остается достаточно высокой и составляют от 11 до 20% (Brown P.D. et al., 2020). Данное состояние считается крайне неблагоприятным: при отсутствии лечения средняя продолжительность жизни составляет 4-6 недель (Trifiletti D. M. et al., 2015; Mills M. N. et al., 2022). Наиболее частым гистологическим типом, при котором развивается ЛМД, является

лобулярная карцинома - 17-28% от общего числа случаев, а внутренним биологическим ее подтипом - тройной негативный (ТН) РМЖ - до 40% среди пациентов с ЛМД и в 3,5 раза чаще представлен среди пациентов с канцероматозом мозговых оболочек, чем среди всей популяции РМЖ (Sacco K. et al. 2016; Mollica L. et al., 2021), (). Это обусловлено изменениями в механизме клеточной адгезии: лобулярная карцинома характеризуется мутацией гена CDH1, приводящей к потере экспрессии E-кадгерина. Из-за нарушения регуляции E-кадгерина межклеточные контакты утрачивают свою функцию и опухоль приобретает фенотип, склонный к нарушению целостности эпителия, стимулированию ангиогенеза и тканевой инвазии (Corso G. et al., 2019). Другим предполагаемым механизмом ЛМД является нарушение регуляции в работе гематоэнцефалического барьера. Исследование, проведенное Voire et al. на моделях головного мозга мышей с ЛМД показали, что взаимодействие между молекулой комплемента C3 и ее рецептором на клетках сосудистого сплетения приводило к повреждению ГЭБ и миграции компонентов плазмы в ликвор, где они начинали действовать как факторы роста опухолевых клеток (Voire A. et al., 2017). Следовательно, ЛМД стоит рассматривать не как осложнение хирургического вмешательства, а как естественное течение онкологического процесса.

1.3 Молекулярно-биологические и иммуногистохимические преобразования в церебральных метастатических опухолях при раке молочной железы

Современная онкология ориентируется на персонализированный подход в диагностике и лечении пациентов. При этом важное значение в определении тактики играет молекулярный подтип РМЖ. Анализ экспрессии генов позволил выделить нескольких принципиально различных подтипов РМЖ. Для их идентификации используется иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена (РЭ англ. – ER), прогестерона (РП англ. – PgR), выявление избыточной экспрессии и/или амплификации онкогена рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (англ. – human epidermal growth factor receptor 2, HER2) и маркера

клеточной пролиферации Ki-67. Индекс пролиферации Ki-67 особенно важен для определения различий между подтипами Люминальный А и Люминальный В (HER2 негативный). Клиническая картина также зависит от молекулярного подтипа и варьирует от индолентного течения при люминальном А подтипе до высокоагрессивного при базальноподобном и HER2-обогащенном. Различают 5 основных молекулярных подтипа инвазивного РМЖ (Стенина М. и соавт., 2017; Provenzano E. et al., 2013, 2018; Prat A. et al., 2015; Gradishar W. J. et al., 2016) (Таблица 3).

Таблица 2 – Суррогатное определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: РЭ положительные, HER2 отрицательный, Ki67 низкий (20 %)
Люминальный В HER2 отрицательный	РЭ положительные, HER2 отрицательный, наличие одного из следующих факторов: - Ki67 высокий (>30 %), - РП низкие
Люминальный В HER2 положительный	РЭ положительные, HER2 положительный, Ki67 любой, РП любые
HER2 положительный (не люминальный)	HER2 положительный, РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

Рецептор HER2 (ранее HER2/Neu) представляет собой трансмембранный гликопротеин с активностью тирозинкиназы из семейства рецепторов эпи-

дермального фактора роста (EGFR / ErbB). HER2-рецепторы присутствуют в тканях и в норме, участвуют в контроле роста и дифференцировки эпителиальных клеток за счет чего клетка приобретает свои индивидуальные функции (Рисунок 1).

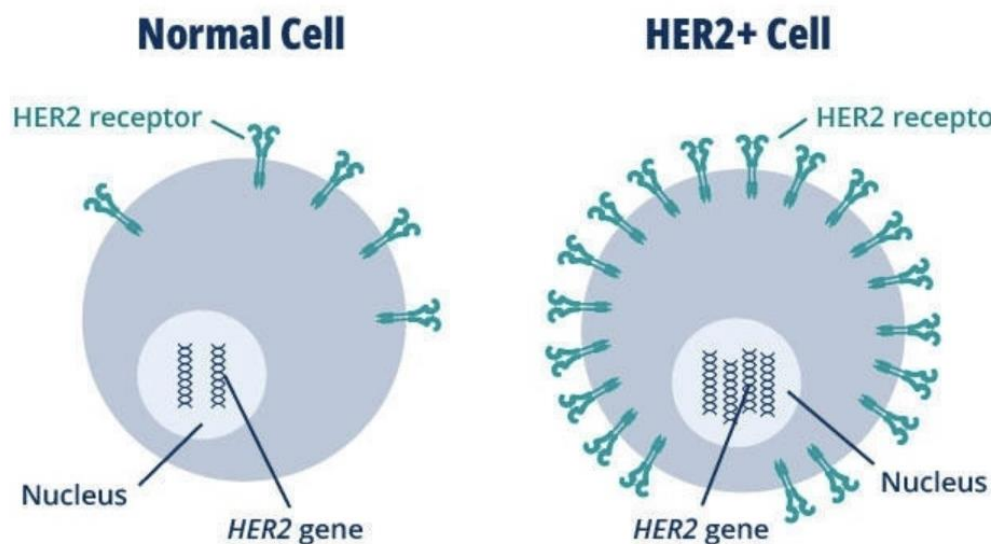


Рисунок 1 – Опухолевая клетка (справа) с избыточной экспрессией рецепторов HER2, что связано с агрессивным ростом опухоли и плохим прогнозом (по Hernandez-Lopez, 2021 с изменениями 2021г)

Избыточная экспрессия aberrантного белка HER2 связана с некоторыми аденокарциномами, включая рак молочной железы, яичников, эндометрия, шейки матки, а также легких, пищевода, желудочно-пищеводного перехода, желудка и мочевого пузыря. Белок тесно связан с увеличением риска рецидива заболевания, процессами метастазирования и является плохим прогностическим фактором для выживания снижая эффективность некоторых видов лечения. По этой причине HER2 является важной прогностической мишенью для терапии различных типов рака. Амплификация или сверхэкспрессия HER2 встречается примерно в 20-30% случаев рака молочной железы у человека (Albagoush S.A., Limaïem F., 2022, 2023).

Биологические подтипы РМЖ значительно отличаются в отношении органо-тропности метастазирования. В исследовании с включением 17 445 пациенток с наличием отдаленных метастазов РМЖ, в качестве первого рецидива поражение

костей имели 50,7% женщин, поражение легких — 23,9%, поражение печени — 19,7% и метастазы в головном мозге — 5,7% больных. При люминальных HER2-негативных опухолях доминировало поражение костей (58,5%). Поражение головного мозга выявлялось с максимальной частотой при ТНР (9,1%) и при нелюминальном HER2-позитивном раке (8,3%) (Wu Q. et al., 2017). Многочисленные исследования демонстрируют, что поражение ЦНС наиболее характерно для агрессивных вариантов заболевания (ТНР, HER2-позитивный РМЖ) (Колядина И. и соавт., 2018; Arslan U. Y. et al., 2011; Jung J. et al., 2018; Holzer I. et al., 2020).

Sperduto и др. показали, что различные подтипы рака молочной железы метастазируют с разными временными промежутками от момента диагностики первичной опухоли (Sperduto P. W. et al., 2012, 2013). Скорость метастазирования в головной мозг выше при HER-2 положительном и тройном негативном раке молочной железы в сравнении с люминальными группами А или В (Lin Y. et al., 2008). Гиперэкспрессия HER-2 увеличивает частоту метастазирования в головной мозг и является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении смерти от внутричерепной прогрессии (Witzel I. et al., 2016). Пациенты с HER2-положительным статусом демонстрируют более длительные периоды общей выживаемости в сравнении с HER2-отрицательным статусом, так как на фоне системной терапии трастузумабом контролируются системные метастазы, а не метастазы в головном мозге (Bartsch R. et al., 2007; Church D. N. et al., 2008; Yap Y. S. et al., 2012). Таким образом, более благоприятный прогноз для жизни имеют пациенты с метастазами HER2- положительного рака молочной железы по отношению к пациенткам с HER2-отрицательным раком (среднее значение медианы выживаемости 31,3 против 14,1 месяцев по разным источникам). Высокий уровень пролиферативной активности (Ki-67) в отдаленных метастатических поражениях является независимым предиктором худшего прогноза как рецидивирования, так и общей выживаемости (Inari H. et al., 2017).

Несмотря на многолетний интервал между первичным диагнозом и появлением метастазов, выбор таргетного препарата часто базируется на рецепторном статусе первичного поражения. Однако доказано существование

дискордантности различных рецепторов первичной опухоли и ее метастазов. Такие знания должны обуславливать изменение терапевтической стратегии. Согласно имеющимся данным, частота несоответствий составляет 10–40%.

В исследовании Holzer и соавт. 2020, основанном на анализе гистологического материала 213 пациенток с метастатическим раком молочной железы, дискордантный рецептурный статус был диагностирован в 67 (31,5%) наблюдениях. Из 32 пациентов с люминальным подтипом А 14 (43,8%) имели переключение по крайней мере одного рецептора; у 27 из 53 пациентов (50,9%) с люминальным подтипом В и у 21 из 32 пациентов (65,6%) с подтипом Her2 + обнаружено несоответствие рецепторов; при тройном отрицательном заболевании 5 из 19 пациентов (36,3%) имели переключение по крайней мере одного рецептора. В 63 образцах метастазов в кости 13 (20,6%) имели дискордантный статус рецепторов эстрогена ($p = 0,04$). В 55 образцах метастазов в кости 35 (63,3%) имели дискордантный статус Her2 ($p = 0,002$). Авторы обращают внимание на высокие показатели несоответствия рецепторов при метастатическом раке молочной железы (Holzer I. et al., 2020).

На важность ретестирования биологического подтипа при церебральном прогрессировании РМЖ указывали в своем исследовании M. Timmer и соавт., по их данным первичная опухоль имела статус ER+ и PR+ в 41,6% случаев, а церебральные метастазы имели гормонопозитивный статус всего в 12,5 и 16,6% наблюдениях соответственно. В противоположность этому у 23,6% пациенток с HER2-негативным первичным РМЖ выявлены HER2-позитивные метастазы в головном мозге, что позволяет использовать современную анти-HER2-терапию у данных больных (Timmer M. et al., 2017). Эти результаты подтверждаются исследованием J. Jung и соавт., которые сравнивали рецепторный статус первичной опухоли и церебральных метастазов у 37 пациенток - конверсия рецепторного статуса опухоли отмечена в 52,4% случаев (изменения в статусе ER 9,5%, PR 38,1%, HER2 23,8%) (Jung J. et al., 2018).

Причиной описанного феномена авторы считают факт генетической нестабильности злокачественной опухоли, обусловленной причинами общеби-

ологического характера, приводящие к гетерогенности опухолевого пула. Вышеизложенное усугубляется разнонаправленной селекцией опухолевых клеток под действием системного противоопухолевого лечения, обуславливающей выживание наиболее агрессивных биологических клонов РМЖ (Колядина И. и соавт., 2018).

Проблема гетерогенности первичной и церебральной метастатической опухолей недостаточно освещена в мировой литературе, остаются не до конца изученными вопросы патофизиологии описанных молекулярно-биологических преобразований и объема модификации терапевтического агента.

1.4 Хирургическая резекция церебральных метастазов рака молочной железы

Современные представления о показаниях и объеме хирургического лечения при метастатическом поражении головного мозга складываются из задач, решением которых будет избавление от тех или иных клинических проявлений.

Выделяют следующие типы течения заболевания: опухолеподобный, проявляющийся нарастанием в течение нескольких дней или недель общемозговых и очаговых симптомов; апоплексический с острым бурным началом и трагическим нарастанием неврологической симптоматики, обусловленной кровоизлиянием в опухоль или ишемический инсультом в магистральной артерии за счет ее окклюзии неопластическим процессом или опухолевым эмболом и ремиттирующий волнообразный с постепенным нарастанием и медленным купированием признаков очагового поражения головного мозга, напоминающий сосудистый или воспалительный процесс (Кариев М.Х. 1994; Насхлеташвили Д.Р., 2013).

Клиническая картина при метастатическом поражении головного мозга, как и при большинстве других объемных образованиях, обусловлена сочетанием очаговых и общемозговых симптомов и зависит от локализации метастазов, их размеров и степени выраженности перифокального отека.

Однако, несколько особенностей клинического течения, все-таки, заслуживают особого внимания. Головная боль возникает у 40-50% больных, при этом выражена интенсивнее по сравнению с первичными опухолями головного мозга, что может быть объяснено ранней интоксикацией ткани мозга и его оболочек (Улитин А.Ю., 2010; Griebel R.,2006). Головная боль, нередко диффузная, усиливающаяся при перемене положения головы и туловища и сочетающаяся с головокружением. Кроме этого, наличие перифокального отека, увеличивающего интракраниальный объем в большей степени, чем сама метастатическая опухоль, приводит к повышению внутричерепного давления и, как следствие, к нарастанию общемозговой симптоматики. Тошнота и неукротимая рвота, часто не приносящая облегчения и возникающая на высоте головной боли, могут быть ранними признаками грозного поражения головного мозга (Бабчин И.С. и соавт., 1974). У 12-15 % пациентов первым клиническим проявлением является фокальные или генерализованные судорожные припадки, зачастую обусловленные геморрагическим пропитыванием метастатического очага (Прозоренко Е.В., 2015). Примерно у 10% пациентов с метастазами наблюдается кровоизлияние в опухоль, первичным очагом которой является радиорезистентный рак (меланома, почечной карцинома, хориокарцинома, рака щитовидной железы) (Harada H. et al., 1999; Wen P. Y., Loeffler J. S., 1999; Liew D. N. et al., 2011; Cacho-Díaz B. et al., 2019).

Вследствие, преимущественно, субкортикального расположения метастатических узлов у 20-50% пациентов возникает полушарная симптоматика (гемипарез, афазия, нарушение поля зрения) (Гайдар Б.В., 2005). Нарушение когнитивной функции и изменение психического поведения наблюдается у 14% (Улитин А.Ю., 2010). Застойные диски зрительных нервов при развернутой картине острой внутричерепной гипертензии практически всегда сочетается с другими общемозговыми симптомами и выявляется в 50-68% случаев (Айрапетов К.Г. 2006; Серова Н.К., 2022).

Отмечено, что при множественном метастатическом поражении по сравнению с одиночными церебральными метастазами общемозговая симптоматика

характеризуется стремительным нарастанием и выраженной интенсивностью клинических проявлений.

При распространении метастатического процесса по мозговым оболочкам значительно чаще чем при первичных опухолях головного мозга встречается оболочечная симптоматика (Laigle-Donadey F. et al., 2005). Кроме того, выраженность оболочечной симптоматики при метастатическом поражении головного мозга не зависит от локализации опухоли, по сравнению с первичными опухолями ЦНС (Noh T. et al., 2018). Что еще раз подтверждает наличие раковой интоксикации и токсического отека мозговых оболочек.

В 1980-х годах на основе серии ретроспективных клинических исследований была доказана необходимость первостепенной хирургической резекции симптоматических метастазов рака в головной мозг (White K.T. et al., 1981; Sundaresan N., Galicich J. H., 1985). В начале 1990-х годов три рандомизированных исследования продемонстрировали результаты лечения одиночных метастазов в головной мозг, где сравнивали эффективность хирургического лечения с последующим проведением облучения всего головного мозга с ОБГМ в самостоятельном варианте (Patchell R. A. et al., 1990; Vecht C. J. et al., 1993; Mintz A. H. et al., 1996). Первые два исследования показали преимущество выживания для пациентов, получавших комбинированное лечение (средняя выживаемость 9-10 против 3-6 месяцев). Патчелл и его коллеги провели рандомизированное исследование, в котором сравнивалась хирургическая резекция с последующей лучевой терапией всего мозга (WBRT) со стереотаксической радиотерапией и WBRT у пациенток с одиночным церебральным метастазом. Наблюдения с «открытой» хирургией, демонстрировали более низкую частоту локальных рецидивов и более длительный - 38 недель - период функциональной независимости (KPS >70), в сравнении с пациентами, получавшими только ОБГМ (8 недель). Кроме того, пациенты, подвергшиеся хирургической резекции, имели более длительные, до 40 недель, сроки выживания, чем пациенты, лечившиеся исключительно с помощью ОБГМ. У последних выживаемость не превышала 15 недель.

Позже Вехт и коллеги провели аналогичное исследование на пациентах с одиночным метастазом в головной мозг и подтвердили выводы Патчелла (Vecht C.J. et al., 1993). Однако авторы указывали, что операция улучшает выживаемость только больных с полным контролем системного заболевания. Последние данные свидетельствуют о том, что хирургическое лечение метастатических опухолей головного мозга может продлить выживаемость даже при наличии прогрессирующего системного заболевания (Hall W. A. et al., 2000; Al-Shamy G., Sawaya R., 2009; Chi A., Komaki R., 2010; Kalkanis S. N. et al., 2010).

В настоящее время неоспорим тот факт, что хирургическое удаление симптоматических метастазов в головной мозг восстанавливает функциональное состояние, повышая вероятность получения адъювантного лечения и, следовательно, приводит к увеличению общей выживаемости (Schödel P. et al., 2020; Mitsuya K. et al., 2020).

Для пациентов с множественными метастазами хирургическое вмешательство применяется в отношении крупных метастазов, вызывающих выраженный неврологический дефицит или приводящие к жизнеугрожающим состояниям в результате окклюзии ликворопроводящих путей, отека головного мозга. Для пациентов с ограниченным количеством метастазов, которые могут быть удалены в ходе одной операции, попытка удаления может привести к улучшению прогноза, хотя эти данные не столь однозначны, как для пациентов с одиночными метастазами. Резекции множественных не смежных метастатических очагов до недавнего времени избегали из-за необходимости проведения нескольких краниотомий, болезненных для пациентов с ограниченной продолжительностью и качеством жизни (Paek S.H. et al., 2005). Последние достижения в нейрохирургии изменили парадигму в отношении лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга при раке: минимально инвазивная нейрохирургия позволила снизить риск хирургических осложнений, сократить время восстановления пациентов и увеличили продолжительность жизни. KPS у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при раке является прогностически значимым фактором и учитывается при выборе адъювантной терапии, улучшение

KPS путем хирургической резекции может повысить шансы на адъювантное лечение и в конечном итоге привести к улучшению выживаемости (Rasmussen J. et al., 2021). Schödel и соавт. продемонстрировали улучшение функционального статуса после хирургической резекции с 80 (10-100) до 90 (0-100) после операции ($P < 0.0001$). Возможность проведения послеоперационной местной лучевой терапии и системного лечения были связаны со значительным увеличением выживаемости ($P < 0.0001$) (Schödel P. et al., 2020).

Собственно, техника удаления новообразования складывается из двух составляющих: доступ к очагу поражения и способ его удаления. В отношении последнего, большинство исследований демонстрируют необходимость резекции "en-bloc", ввиду меньшей частоты местных рецидивов, чем при удалении опухоли фрагментацией, обуславливающей появление имплантационных метастазов (Севян Н.В., 2021). Концепция супрамаргинальной резекции метастазов в мозг недавно появилась в ответ на растущее количество данных, свидетельствующих об опухолевой инфильтрации прилегающей паренхимы головного мозга, в отличие от классического представления о том, что метастазы в мозг имеют четко очерченные границы. Изучены результаты супрамаргинальной резекции, сравнивая результаты, полученные с помощью обычной тотальной резекции (GTR - gross total resection), с микроскопической тотальной резекцией (MTR - microscopic total resection), достигаемой путем микроскопического удаления массы с последующим удалением дополнительных 5 мм окружающей ткани показали, что при микроскопической тотальной резекцией получено статистически значимое снижение риска местного рецидива (23 против 43%) (Yoo C. J. et al., 2009). Тем не менее, не все опухоли могут быть удалены единым блоком, в особенности большие солидные узлы, требующие значительной тракции ткани мозга или, особенно, очаги с преобладанием кистозного компонента (Севян Н.В., 2021).

Техника подхода к метастазу обусловлена их анатомическим расположением. Поскольку в большинстве случаев (90%) узлы раковой опухоли в головном мозге располагаются субкортикально, то и практически все доступы к ней

осуществляются путем кортикотомии. Последняя может осуществляться двумя способами: через борозду полушарий (*transulcus*), либо через извилину (*transgirus*).

Выбор подхода обычно зависит от расположения опухоли по данным нейровизуализации. Выбор борозды в проекции опухоли, через которую осуществляется доступ, планируется до операции, принимая во внимание анатомию сосудов и функционально значимые зоны. Этот доступ предпочтителен для опухолей вблизи функционально значимых зон. Для опухолей, расположенных на глубине >1 см транссулькальный доступ может облегчить этап резекции, минимизируя при этом повреждение коры, что особенно важно при работе в функционально значимых зонах. Однако при глубинно расположенных очагах, требующих более широкой экспозиции для визуализации и резекции опухоли, транссулькальный доступ будет более травматичным.

Кортикотомия, осуществляемая в зоне извилины, применима в отношении поверхностных субкортикальных очагов, расположенных непосредственно в извилинах, вне функционально значимых зон головного мозга.

В случае множественных внутричерепных метастазов возможно выполнить удаление всех доступных хирургической резекции очагов в одну хирургическую секцию, используя одну или нескольких краниотомий (Truong M.T. et al., 2006). Позиционирование пациента и планирование разреза имеют решающее значение и часто являются ключом к правильному подходу. Некоторые авторы выступают за использовать "промежуточного" положения пациента на операционном столе, с целью обеспечения интраоперационной маневренности, чтобы поочередно выводить каждый очаг в верхнюю часть операционного поля (Rae A. et al., 2016).

В отношении крупных и/или глубоко расположенных опухолей, описано применение системы фидретракторов и/или использования трубчатого ретрактора (*Vycor*) за счет создания контролируемого хирургического коридора. С помощью навигации определяется местоположение опухоли и место кортикотомии с учетом расположения опухоли вне функционально значимых зон. В направлении опухоли вводится трубчатый ретрактор, опухоль удаляется либо *en-blok*, либо пофрагментарно.

Применение нейровизуализационных методов и методов функциональной диагностики при хирургической резекции церебрального метастатического очага целесообразно на этапе планирования. Навигационные системы, основанные на предоперационной МРТ и МСКТ высокого разрешения, позволяют точно спланировать доступ к опухоли. Интраоперационная МРТ и УЗИ являются важными инструментами в арсенале нейрохирурга, которые позволяют оценить локализацию и остаточный объем опухоли и могут помочь максимально увеличить объем резекции (Patel A.J. et al., 2015; Ferguson S. D. et al., 2017).

В настоящее время стратегические направления и тактические приемы лечения как одиночных, так и множественных солидных церебральных метастазов интуитивно понятны, патогенетически обоснованы и потому активно обсуждаются на страницах научно-практических изданий как общепонимательской, так и нейрохирургической направленности (Soffietti R. et al., 2017). На этом фоне подходы к санации кистозных церебральных метастазов, составляющих около 10% от общего числа такого рода неоплазм, кажутся не столь однозначными. Очевидно, что классическая нейрохирургическая резекция ввиду понятных технических ограничений и, в первую очередь, крайней субъективности границы опухоли, не позволяет добиться схожей с солидными новообразованиями эффективности вмешательства. С другой стороны, использование методов стереотаксической лучевой терапии (СРХ) в данных клинических наблюдениях весьма ограничено. Такие опухоли в связи с, как правило, большим объемом, принято облучать уменьшенными дозами для снижения рисков специфических для данной методики осложнений. По данным Н.С. Рап опухоли с кистозным компонентом объемом более 10 см³ не поддаются локальному контролю только с применением СРХ (Рап Н.С. et al., 2005). Прогноз у больных с кистозными церебральными метастазами рака молочной железы крайне неблагоприятный, медиана выживаемости без лечения составляет в среднем 1-2 месяца (Kim M. et al., 2015). После микрохирургической резекции продолжительность жизни составляет в среднем 12,7 месяцев, а при использовании радиохирургических методик - 14,85 месяцев (Ebinu J. O. et al., 2013).

1.5 Лучевая терапия при метастатической раке молочной железы в головной мозг

Впервые преимущества стереотаксической радиохирургии (SRS) в отношении церебральных метастазов было продемонстрировано в 1986 году, уже после смерти изобретателя нейрорадиохирургического инструмента Лекселла Ларкса. Как и все новаторские предложения, идея радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг не была лишена скептицизма со стороны медицинского сообщества (Ganz J. C., 2014). Впоследствии метастазы в головной мозг стали наиболее частым показанием к нейрорадиохирургии на Гамма-ноже, а радиохирургический метод стал одним из основных в лечении церебральных метастазов.

Стереотаксическая радиохирургия является неинвазивным и безопасным методом лечения пациентов с метастатическими опухолями головного мозга. Небольшой размер опухоли, четкие границы и сферическая форма опухолевого узла являются идеальной мишенью для данного метода лучевой терапии. SRS на основе гамма-ножа (ГК) и линейного ускорителя (LINAC) являются основными способами SRS и считаются сопоставимыми (Andrews D.W. et al., 2004). Основным преимуществом данного метода локального воздействия является несравнимо меньшие дозовые лучевой нагрузки на здоровые ткани в сравнении с другими видами радиотерапии. В рандомизированном исследовании на 391 пациенте с множественными церебральными метастазами ГК ассоциируется с сопоставимыми показателями общей выживаемостью, но более высокими показателями радионекроза по сравнению с LINAC (Sebastian N. T. et al., 2020). Радиохирургическое лечение применимо в отношении пациентов с ограниченным количеством метастазов в головной мозг (≤ 4) максимальным диаметром очагов не более 3,0 – 3,5 см, или объемом очага не более 10-15 см³ (Nabors L. et al., 2017). Существуют проспективные нерандомизированные данные, свидетельствующие о сходной эффективности SRS и для более многочисленных метастазов (Yamamoto M. et al., 2014).

A. Mahajan et al. провели рандомизированное контролируемое клиническое исследование фазы 3 для оценки эффекта SRS после полной резекции от одного до трех метастазов головного мозга (с максимальным диаметром полости резекции ≤ 3 см) у пациентов с хорошим функциональным статусом ($KPS \geq 70$). 12-месячная безрецидивная выживаемость была значительно выше у пациентов, перенесших хирургическую резекцию с последующей SRS, по сравнению с хирургической резекцией в самостоятельном варианте (43% против 72%, $p = 0,015$) (Mahajan A. et al., 2017). Проведение радиохирургического лечения в самостоятельном режиме при метастазах рака молочной железы демонстрируют более высокие показатели выживаемости чем в комбинации ОБГМ. Кроме того, молекулярно-генетические показатели рецепторного статуса (ER / PR / HER2) при раке молочной железы также демонстрируют разнообразие в их ответе на лучевую терапию (Khan M. et al., 2020). Что касается предоперационной стереотаксической радиохирургии, то данная последовательность является реальной альтернативой послеоперационной SRS и может снизить риск рецидива лучевого некроза и лептоменингеальной болезни (Prabhu R. S. et al., 2018; Routman D. M. et al., 2018). Следует отметить, что стереотаксическая лучевая терапия, позволяет добиться удовлетворительных результатов в отношении локального контроля, однако нивелирует шансы на возможное проведение таргетной терапии у значительной доли пациенток ввиду отсутствия материала для морфологического исследования. Гистологическое исследование ткани опухоли, подвергшейся стереотаксическому облучению, выявило, что воспалительные изменения, связанные с проведенным лечением без остаточных признаков опухоли, был обнаружен лишь в 36% образцов. Резекция этих поражений привела к 100% локальному контролю при последующем наблюдении. В случаях, когда была выявлена жизнеспособная опухолевая ткань внутри резецированного образца, 35% опухолей рецидивировали после хирургического вмешательства. Поражения, которые увеличились в течение первых 6 месяцев, с большей вероятностью содержали большее количество остаточных опухолевых клеток. У пациентов даже с $< 2\%$ опухолевых клеток при резекции был значительно худший локальный контроль ($p = 0,024$) и выживаемость

(OR 0,27, $p = 0,029$) (Nath S.K. et al., 2014). Данные результаты подчеркивают высокую эффективность открытого хирургического вмешательства в отношении метастазов в головной мозг и важность получения материала опухоли с целью гистологической интерпретации поражения и определения дальнейшей тактики ведения пациента. Тем более, что продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга мало зависит от примененного метода лечения и определяется в основном течением основного заболевания.

Облучение всего головного мозга (ОВГМ) было впервые описано в 1950-х годах и предложено пациентам с единичными или множественными метастазами головного мозга в 1980-х годах после клинических испытаний, проведенных RTOG. Сообщалось, что ОВГМ удлиняет среднюю выживаемость примерно до 4-6 месяцев, при этом выживаемость в течение 1 года среди пациентов составляет 10-15% (Sundaresan N., Galicich J. H., 1983, 1985; Mandell L. et al., 1986). Основным и главным недостатком использования ОВГМ является дисфункция когнитивной деятельности, что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов (Slotman B. J. et al., 2009). Даже несмотря на применение гиппокамп щадящего метода облучения, риск снижения когнитивной функции после ОВГМ остается высоким. После внедрения более современного метода лучевой терапии - SRS - для лечения пациентов с единичными или даже множественными метастазами в головной мозг, ОВГМ стало применяться у ограниченного числа пациентов (Aoyama H., 2011; Yamamoto M. et al., 2014; Natiboglu M. A. et al., 2016). С целью повышения степени локального контроля и снижения риска развития новых метастазов ОВГМ использовалось в качестве вспомогательного средства к местным методам лечения, таким как хирургическое вмешательство и стереотаксическая радиохирургия (SRS). Однако никаких преимуществ в отношении общей выживаемости в сравнении с адьювантным ОВГМ при таком подходе получено не было (Aoyama H. et al., 2006; Chang E. L. et al., 2009; Brown P. D. et al., 2016). Однако имеются работы, где наряду с множеством осложнений облучения все объема головного мозга доказано увеличение риска стимуляции роста метастатической опухоли (Hamilton A. M. et al., 2018). Кроме этого,

при сравнении радиоответа линии клеток рака молочной железы с ее метастатическими вариантами, установлено, что линии метастатических клеток обладают повышенным пролиферативным потенциалом *in vivo*, были более хемотаксическими, инвазивными и устойчивыми к вызванной рентгеновским излучением клоногенной инактивации и апоптозу *in vitro* тем самым демонстрируют более высокий уровень радиорезистентности по сравнению с клетками первичной опухоли (Hara T. et al., 2017).

Показанием для проведения облучения всего головного мозга в самостоятельном варианте или в комбинации со стереотаксической лучевой терапией в настоящее время является множественное метастатическое поражение, при этом учитываются наличие или отсутствие резервов системной терапии и экстракраниальная прогрессия. Абсолютным показанием для облучения всего головного мозга являются лептоменингеальная прогрессия или милиарная диссеминация.

Метастатическое поражение головного мозга при раке молочной железы с одной стороны является грозным осложнением основного заболевания - с другой его логическим развитием. На этой стадии болезни уже невозможно говорить о каком-либо излечении, а продление сроков ремиссии весьма ограничено и часто носит формальный (несколько недель) характер. Прежде всего это обусловлено тем, что речь идет не с самостоятельной, обладающей оригинальным патогенетическим механизмом нозологической формой, а неотъемлемой частью системного заболевания. В таких условиях все лечебные мероприятия должны быть направлены на сохранения качества жизни пациента и его автономности. Иными словами, любые как хирургические, так и терапевтические мероприятия должны обеспечить больному купирование тягостных симптомов в условиях минимального нахождения в медицинском учреждении. Такой подход обеспечивается персонализированной, пациент ориентированной терапией. В этом отношении выбор оптимального решения - резекция опухоли, стереотаксическая лучевая терапия или облучение всего мозга может оказаться весьма эффективным. Однако в настоящее время не существует определенных, основанных на особенностях

клинического течения болезни и молекулярно-генетической исключительности ракового узла рекомендаций выбора такого лечения. Несмотря на очевидные успехи в терапии онкологических больных, все же несомненно, что ожидаемая продолжительность жизни пациенток с кистозными метастазами рака молочной железы в головной мозг крайне ограничена. В таком случае целью мультидисциплинарной команды является обеспечение приемлемого качества жизни в условиях высокой автономности. Использование гибридных хирургических технологий и дифференцированной тактики их выбора может обеспечить достижение указанного результата. Ведь с позиций пациент ассоциированной медицины научный поиск подразумевает не сравнение различных терапевтических опций с целью выбора единственной, а подбор наиболее эффективных методов и их комбинаций с учетом биологических характеристик самого неопластического процесса и индивидуальных особенностей конкретного больного. С этих позиций проведение когортного проспективного исследования, направленного на изучение результатов лечения метастатического поражения головного мозга в зависимости от характера его поражения, молекулярно-генетических особенностей опухолевого узла - в частности дискордантности первичной опухоли и ее метастазов в головной мозг, может иметь не только теоретический, но и отчетливый практический интерес. 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.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Работа основана на ретроспективном и проспективном когортном анализе обследования и лечения 162 пациентов, которым в период с 2017 по 2022 годы в отделениях нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» было выполнено хирургическое вмешательство по поводу церебральных метастазов рака молочной железы, а также пациентов, прошедших радиохирургическое лечение в радиотерапевтическом отделении №2 «РНЦРХТ им академика А.М. Гранова» с 2017 по 2021. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом ФГБУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Все участники исследования после разъяснения подписывали письменное информированное согласие (протокол заседания № 3 от 15.02.2020 года, протокол заседания № 4/224 от 09.12.2019 года).

В соответствии с целью и задачами исследования выполнен анализ клинических характеристик, инструментального, ИГХ и молекулярно-генетического исследований, а также результатов хирургического, радиохирургического и комбинированного методов лечения пациентов с церебральными метастазами рака молочной железы.

Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет
- пациенты с гистологически верифицированным диагнозом рак молочной железы;
- наличие в дооперационном и послеоперационном периоде МР-томограмм головного мозга с контрастным усилением.

Критерии невключения:

- мужской пол;

- пациенты с заболеваниями внутренних органов и систем в стадии декомпенсации, в том числе вызванными экстракраниальными метастазами рака молочной железы;

- оценка по шкале Карновского <50 баллов.

Критерии исключения:

- отсутствие анамнеза с данными о диагностике и объеме лечения по поводу основного заболевания;

- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

В исследование вошли женщины в возрасте от 28 до 84 лет. Средний возраст составил 53,51 лет (сред 12,58; ст. откл. $\pm 1,5$). Хирургическое лечение $n=60$ (37%). Хирургическое лечение с последующим стереотаксическим облучением зоны резекции $n=46$ (28,4%). Стереотаксическая лучевая терапия $n=56$ (34,6%).

В процессе проведения анализа материала были собраны следующие исследовательские данные: возраст пациентов, размер и локализация опухоли, клиническая симптоматика и ее динамика в послеоперационном периоде, особенности и объем операции, патоморфологические характеристики как первичной, так и метастатической опухоли (значение индекса Ki-67, иммуногистохимическое исследование с определением статуса рецепторов к эстрогенам (ER), рецепторов к прогестерону (PR), рецепторов второго эпидермального человеческого фактора роста (HER2), послеоперационные осложнения, характер рецидивирования и его лечение.

2.2 Диагностические методы

Все пациенты были обследованы по стандартному протоколу, включающему клинические, лабораторные методы и методы нейровизуализации.

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее общеклиническое, неврологическое, нейроофтальмологическое, инструментальное (нейровизуализация) исследования.

Нейроофтальмологический осмотр проводился всем пациентам до и после операции, оценивалась острота зрения, поле зрения, состояние глазного дна для исключения или подтверждения признаков внутричерепной гипертензии (критерии по Е.Ж. Трону).

При неврологическом осмотре оценивалось наличие до операции очаговой и общемозговой неврологической симптоматики; после операции оценивалась динамика неврологического статуса. Для оценки когнитивных функций использовались следующие шкалы: MMSE, МОСА (Приложение А, Приложение Б). Степень парезов оценивали по шкале слабости MRC (Приложение В) отдельно для каждой группы мышц конечностей перед операцией, и в день выписки, где 5 баллов - активные движения в полном объеме с преодолением силы тяжести и максимального внешнего противодействия (нормальные), 0 баллов - полный паралич.

Функциональный статус пациентов и степень социальной адаптации больных оценивалась на основании шкал Карновского и ECOG (Приложение Д). Неврологический осмотр в послеоперационном периоде выполнялся в первые сутки после операции и перед выпиской.

В рамках предоперационного планирования после непосредственного осмотра пациента, выполнялась оценка данных нейровизуализационного обследования, согласно которому оценивались следующие критерии: накопление контрастного вещества тканью опухоли, наличие в структуре опухоли фокусов некроза или кровоизлияний, наличие инвазии мозговых оболочек.

Помимо оптической навигации применялась УЗ-навигация, для удаления злокачественных опухолей, и МРТ. Для исключения ближайших осложнений хирургического лечения всем пациентам в послеоперационном периоде выполняли МСКТ. С целью контроля радикальности удаления опухоли для решения вопроса планирования адьювантных методов лечения через 1,5 месяца, а затем 1 раз в 3 месяца проводилось МРТ-исследование. До внутривенного введения контрастного вещества в режимах T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1-1,5 мм), T2, ДВИ, FLAIR (толщина среза 3-5 мм); после внутривенного введения контрастного

вещества: T1 в аксиальной проекции (толщина среза 1-1,5 мм), 3D T1 взвешенные изображения высокого разрешения в аксиальной (или сагиттальной) плоскости с захватом всей головы.

2.3 Клиническая характеристика

Клиническая картина при метастатическом поражении головного мозга, как и при большинстве других объемных образованиях, обусловлена сочетанием очаговых и общемозговых симптомов и зависит от локализации метастазов, их размеров и степени выраженности перифокального отека. Выделены 3 наиболее часто встречающихся типа манифестации метастатического поражения головного мозга: бластоматозный (77%; n=125), сосудистый (инсультподобный или эпилептический) (13%; n=21) и бессимптомный очаг как случайная находка по данным нейровизуализации (10%; n=16) (Рисунок 2).

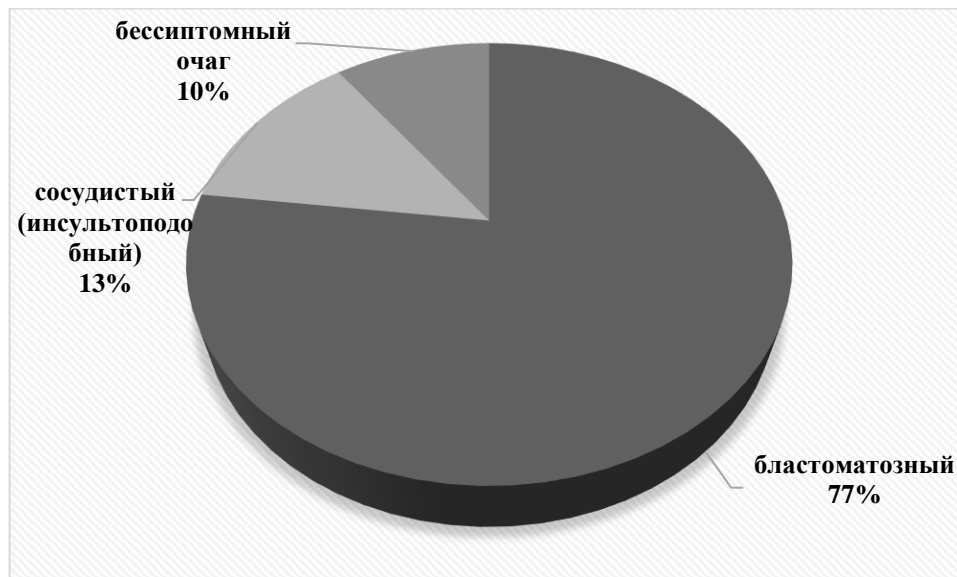


Рисунок 2 – Тип манифестации церебрального метастатического процесса

В зависимости от времени появления метастазов в головной мозг от начала заболевания были выделены синхронные (выявлены в течение не более 3 месяцев от даты обнаружения основного заболевания, и манифестация процесса представлена клиникой метастатического поражения даже при неустановленном

первичном очаге) и метакронные метастазы (выявлены по истечению от 3 месяцев после установления основного заболевания).

У 41 (25,3%) больного метастазы оказались синхронными. Соответственно у 121 (74,7%) пациентов были выявлены метакронные метастазы, появившиеся в среднем через 6-18 месяцев после установления первичного очага.

По состоянию первичного очага большинство пациентов имели стабильный первичный очаг после проведенного комплексного онкологического лечения. Из них в 96 случаях было выполнено хирургическое лечение основного очага заболевания, в 32 случаях проведено химиотерапевтическое лечение по схемам, приемлемым в каждом случае индивидуально, и в 24 - лучевое лечение первичного очага поражения.

У 31 (27,5%) пациента наряду с метастатическим поражением головного мозга отмечалось наличие вторичных очагов в других органах. Наиболее часто метастатические очаги располагались: в легком - у 16 (64,5%) пациентов; и кости скелета - (38,7%) случаев; в органах брюшной полости - 7 (16,2%) (Рисунок 3). Такие пациенты расценены как некомпенсированные по основному заболеванию.

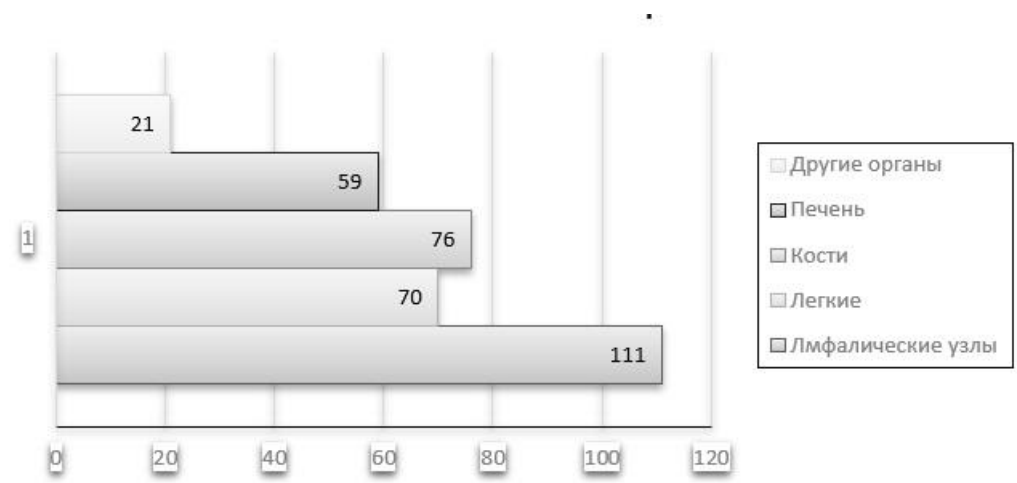


Рисунок 3 – Экстракраниальное метастатическое поражение

В зависимости от количества очагов в головном мозге, пациенты разделены на группы с единичными метастазами – 1 очаг в головном мозге (или солитарные – один очаг в головном мозге и отсутствие других проявлений отдаленного метастазирования опухолевого процесса); олигометастатическое поражение

головного мозга – 2-4 очага в головном мозге; множественные метастазы - 5 и более очагов в головном мозге (Рисунок 4).

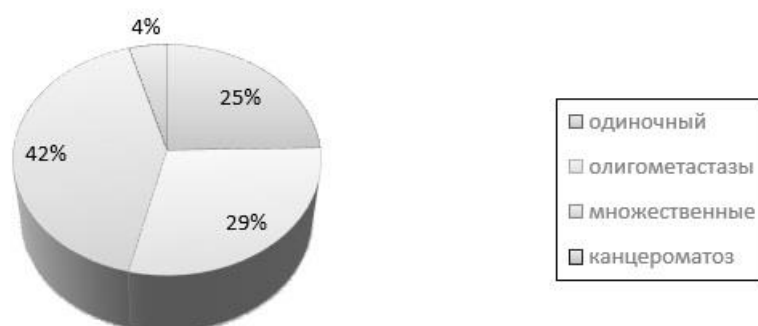


Рисунок 4 – Распределение больных по количеству метастазов в головном мозге

При распределении больных в зависимости от локализации опухоли, наиболее часто выявлена супратенториальная локализация очагов – в лобных и теменных долях, субтенториальная в мозжечке. Реже определялось поражение подкорковых структур, интравентрикулярные метастазы, ствол головного мозга и метастазы в хиазмально - sellarной области.

2.4 Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование

Выполнено иммуногистохимическое исследование опухолевого материала с целью оценки экспрессии ER, PR, HER2. Полученные результаты сравнивали в парах с материалами от первичных опухолей. Проведено стандартное гистологическое исследование материала полученной метастатической опухоли методом световой микроскопии и окрашивания гематоксилин-эозином, а также иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к HER2, ER, PR, ki67. Определяли уровень экспрессии HR (процентное содержание ER+ и PR+ клеток и интенсивность их окрашивания), уровни экспрессии HER2 и Ki67 (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Распределение первичных опухолей по биологическому подтипу

В случае неопределенного статуса HER2 (2+) применялось определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH). На основании медицинской документации проанализированы данные о молекулярно-биологических особенностях первичной опухоли (гистологический вариант, уровень экспрессии ER, PR, HER2 и Ki67), состоянии экстракраниального процесса, характере и объеме ранее проводимой системной терапии. Проведен сравнительный анализ молекулярно-биологических показателей первичной и метастатической опухоли с учетом базовых характеристик пациентов.

Биологические подтипы рака молочной железы определялись по суррогатным иммуногистохимическим параметрам, таким как: степень экспрессии эстрогеновых, прогестероновых и HER2/neu рецепторов, маркера клеточной пролиферации Ki 67 и степени злокачественности, а также степени гистологической злокачественности. Было выделено пять подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В HER2-экспрессирующий и люминальный В HER2-негативный, HER2-позитивный и базально-подобный (трижды негативный).

2.5 Технические средства, использованные при проведении хирургических вмешательств

Операционные микроскопы: «OPMI Pentero», (Германия); высокооборотная хирургическая дрель «Aescular»; нейронавигационная установка «Karl Storz» (Германия); высокооборотная хирургическая дрель Midas Rex Legend EHS; аппарат с функциями монополярной и биполярной резки и коагуляции MBC 601 «Soring» (Германия); модульные системы для интраоперационного нейромониторинга Nicolet Viking Select, Inomed ISIS, Medtronic Eclipse (с набором электродов – поверхностные, игольчатые, штопоровидные); УЗ-сканнер Flex Focus 800 фирмы BK Medical конвексные датчики № 8862 и 8863; нейронавигация StealthStation, Medtronic.

2.6 Применение различных методов лучевой терапии

Стереотаксическая радиохирургия проводилась на аппарате LeksellGammaKnife 4C. В среднем, в группе наблюдения дозы облучения составили: в изоцентре - 24 Гр, по краю опухоли - 12 Гр. Среднее время облучения - 57,1 минут, средняя доза на головной мозг составила 0,4 Гр. Решение о включении данной группы было принято на основе свидетельств мировой литературы об эффективности радиохирургии как самостоятельного метода лечения интракраниальных метастазов. Катамнез был собран у всех пациентов (100 %) и составил в среднем 24 мес.

2.7 Оценка результатов хирургического лечения

Оценка тяжести послеоперационных осложнений хирургического лечения проводилась на основании оригинальной многомерной шкалы, разработанной и валидизированной в отделении нейрохирургии №5 ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” (Приложение Е). Основными признаками тяжести осложнений нейрохирургического лечения стали: качество жизни (Карновского, %), назначение антибиотикотерапии, реанимационный койко-день, необходимость реоперации,

повторная госпитализация. В интервале от 1 до 0 отражена значимость градаций признаков (Приложение Е).

2.8 Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического и не параметрического анализа в пакете компьютерных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc.) Для определения нормальности распределения использовались критерии Шапиро-Уилка (исследуемое число наблюдений менее 50) и Колмогорова – Смирнова (число наблюдений более 50). Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, предполагало объединение их в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), стандартных отклонений, границ доверительного интервала 95% ДИ. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения этого коэффициента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Оценка выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения между точками наблюдений считаются константными.

Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

ГЛАВА 3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

3.1 Хирургическая неврология

Клинические проявления церебрального поражения являются ключевым моментом в выборе тактики хирургического лечения метастазов в головной мозг. В большинстве наблюдений (n=125; 77%) клиническая картина была представлена постепенным развитием общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой, бластоматозным типом течения. Острое развитие клинических проявлений в короткие сроки (минуты, часы) выявлялось реже (n=21; 13%). Такой тип течения принято называть сосудистым (инсультоподобным), а ведущим клиническим проявлением являются первично генерализованные эпилептические приступы как дебюта заболевания. Эпилептические приступы носили ситуационный характер и были обусловлены кровоизлиянием в опухоль или перифокальную зону, что подтверждалось данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Характер эпилептических приступов зависел от объема и локализации опухоли: простые соматомоторные (n=3; 14%) или соматосенсорные (n=5; 24%) парциальные приступы с метастатическим очагом в зоне центральных извилин с течением заболевания трансформировались в генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы с потерей сознания (n=7; 33%) по сценарию джексоновского марша. Повторяющиеся фокальные пароксизмы нередко сопровождались транзиторным церебральным парезом Годда (n=6; 29%) (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Структура эпилептических приступов в качестве дебюта заболевания

Данные клинические проявления церебральной метастатической болезни интерпретированы нами как структурная эпилепсия и в дооперационном периоде требовали медикаментозной коррекции. Принимая во внимание объем проведенной системной противоопухолевой терапии, препаратами выбора были Ламотриджин или Ламитал, преимуществом которых являются отсутствие влияния на когнитивные функции и наличие инъекционных форм доставки.

В ходе динамического наблюдения пациентов, выявлено, что единственным патогномичным клиническим проявлением, указывающим на рецидивирование метастатической опухоли, являлось возобновление эпилептических приступов (13 из 90 рецидивов), их как правило, удавалось купировать после хирургической резекции.

По данным плановой МРТ с контрастным усилением бессимптомные («немые») очаги выявлены в 10 % случаев (n=16). Однако, после тщательного анализа анамнестических данных выяснялось, что у 9 из 16 пациентов все же имелись те или иные симптомы интракраниального поражения.

Клинический пример 1, наблюдение №94:

Пациентка Н. 48 лет, и/б 2357/19. Обратилась к нейрохирургу в «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с жалобами на периодически возникающие судороги в левой

половине лица с распространением на левую руку, постоянную диффузную давящую головную боль, несистемное головокружение при смене положения тела, общую слабость, снижение массы. Начало заболевания месяц назад с эпизода нарушения чувствительности и судорог в левой половине лица длительною около 3 мин с последующим распространением на правую руку. В течение последней недели появились жалобы на периодическую интенсивную головную боль давящего характера. Интенсивность боли и длительность судорог выросли за последние 4 недели. За 3 дня до консультации возник эпилептический приступ в виде парциальных судорог в левой половине лица, левой кисти длительною около 2 минут с последующим их распространением на всю левую половину тела и вторичной генерализацией и потерей сознания. Постиктальный период характеризовался развитием транзиторного пареза. Тогда в левых конечностях, более выраженный в руке.

В неврологическом статусе левосторонняя пирамидная рефлекторная симптоматика, дизартрия, легкий парез мимической мускулатуры слева. Структурная эпилепсия в виде соматомоторных эпилептических приступов в левой половине лица, левой руке с последующей генерализацией судорог и утратой сознания.

Из анамнеза известно, что в 2016 году диагностирован рак левой молочной железы, cT4bN1M0, IIIb ст. Проведена неоадьювантная химиотерапия по схеме «Таксаны+Герцептин». Частичный регресс. Радикальная мастэктомия слева по Пейти от 29.09.2016 г. Гистологическое заключение: инфильтрирующая карцином молочной железы. ИГХ: ER: + PR: +. HER2: 3+. Метастазы в 2 из 11 л/у. Курс дистанционной лучевой терапии на область удалённой молочной железы и пути регионарного метастазирования, СОД до 50 Гр с 18.11.2016 г. по 29.12.2016 г. 4 курса адьювантной химиотерапии по схеме AC, 11 курсов таргетной терапии трастузумабом (суммарно 17 введений). По данным остеосцинтиграфии выявлен очаг гиперфиксации РФП в средней трети грудины. Гормональная терапия тамоксифеном. С марта 2018 г. терапия золадексом + ИКР. С декабря 2018 г. к

терапии добавлен трастузумаб. Прогрессирование в апреле 2019 г. Множественное метастатическое поражение печени.

По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлено в правом полушарии головного мозга в области центральных извилин выявлено объемное образование с выраженным перифокальным отеком, общими размерами 2,8*3,0*2,7 см (Рисунок 7).

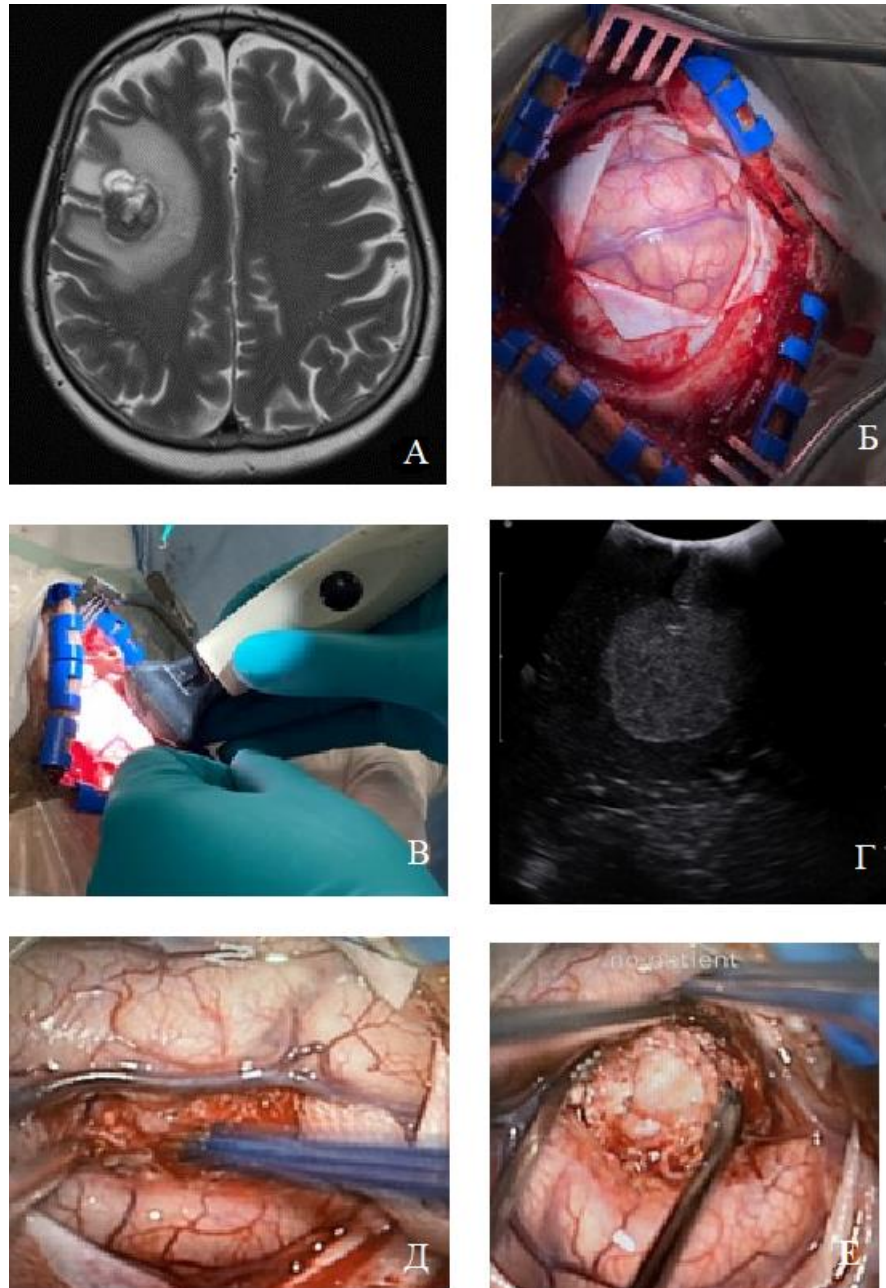


Рисунок 7 – А – МРТ головного мозга в Т2 ВИ, визуализирован метастатический кистозно-солидный очаг в области центральных извилин справа; Б – этап доступа к опухоли в процессе хирургического вмешательства; В - применение УЗ-навигации; Г - опухоль на УЗ-изображениях; Д, Е – доступ к опухоли через извилину, удаление опухоли (И/б 2357/19)

В результате диагностического поиска, с учетом анамнестических данных и клинических проявлений церебрального поражения, учитывая популяционные риски, наиболее вероятна вторичная природа поражения головного мозга из ранее выявленного первичного очага. Онкологическим консилиумом определены показания к проведению хирургического лечения с целью купирования клинических проявлений (эпилептических приступов), предотвращения прогрессирования неврологического дефицита, циторедукции, снижения риска летальных осложнений. Проведено хирургическое лечение в объеме микрохирургического удаления опухоли области центральных извилин справа из транссулькального доступа с применением УЗ-навигации.

В послеоперационном периоде эпилептических приступ не было, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения системной противоопухолевой терапией в условиях онкологического диспансера по месту жительства.

Данное наблюдение демонстрирует необходимость проведения резекции опухоли несмотря на небольшие размеры новообразования с целью контроля над судорожными приступами, значительно снижающими качество жизни.

Больным с пирамидной симптоматикой ($n=36$; 22%), обусловленной локализацией опухоли в центральных извилинах, проводили пробу с дексаметазоном. Применяли инъекции дексаметазона за неделю до операции (средняя кумулятивная доза 43 мг; средняя продолжительность 2,7 дней). У 46,5% пациентов дефицит частично регрессировал при приеме стероидов до операции, у 82,3% пациентов улучшения отмечены при последующем наблюдении. Двигательный дефицит с большей вероятностью улучшался как до операции ($p = 0,014$), так и после операции ($p = 0,010$). У всех респондентов сохранялось улучшение при последующем наблюдении, тогда как у 17 из 23 (71%) не ответивших в конечном итоге улучшилось ($P < 0,001$).

У 24 (14,8%) больных к моменту диагностики поражения головного мозга клиника внутричерепной гипертензии (головокружение, головная боль, тошнота, рвота, застойные явления на глазном дне). Головная боль присутствовала у всех

пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом и выходила на первый план клинической картины. Цефалгия характеризовалась преимущественным возникновением в ранние утренние часы, сопровождалась тошнотой и рвотой (n=17; 71%), усиливалась при физической нагрузке, наклонах головы и чихании, кашле. Преимущественной локализацией боли в таких случаях были затылочная (n=19; 79,2%), ретроорбитальная (n=5; 20,8%) и ретроаурикулярная (n=3; 12,5%) области.

По данным нейроофтальмологического осмотра двусторонние застойные явления на глазном дне на фоне внутричерепной гипертензии диагностированы у 9 (5,5%) пациентов, в двух случаях выявлены осложненные диски зрительных нервов (по Е.Ж. Трону). В клинической картине поражения зрительных путей преобладали транзиторные амблиопии в виде жалобы на изменение и снижение зрения (“затуманивание”, ощущение “мелькания мушек” перед глазами). У двух пациентов жалоб со стороны зрительной функции не было, однако данные офтальмоскопии выявляли признаки начального застоя на глазном дне. Следует отметить, что поражение зрительных трактов и нервов проводилось квалифицированным офтальмологом, специализирующимся на нейроофтальмологической патологии, что важно в отношении первичной топографической и нозологической диагностики поражения ЦНС.

Отек дисков зрительных нервов, застойные явления или атрофия, выявленные по данным нейроофтальмологического осмотра, являлись абсолютным показанием для проведения хирургического лечения в ускоренном порядке.

Поражение зрительного тракта, не связанное с хиазмальным синдромом, отмечался у 17 (10,5%) пациентов с локализацией метастазов в височной и затылочной долях и проявлялись нижнеквадрантной и гомонимной гемианопсией.

Развитие синдрома внутричерепной гипертензии, связанного с большим объемом опухоли супратенториальной локализации или с окклюзией ликворопроводящих путей на фоне блока бластоматозным ростом и перифокальным отеком

вещества мозга выявлено в 19 (12%) случаях, гипертензионно-гидроцефальный синдром был ведущим в клинике метастазов в ЗЧЯ.

В случае развития канцероматоза мозговых оболочек (n=32; 19,7%) и поражения костей основания черепа (n=19; 11,7%) на первый план выходила выраженная оболочечная симптоматика, на нее наслаивались симптомы краниобазального поражения в виде нейропатии черепных нервов (n=12 7,4%); и грубых кранио-базальных болей (n=8; 4,9%).

Очевидно, что клиническая картина будет напрямую зависеть от локализации, объема и количества метастатических очагов в головном мозге, а вместе с тем и выбранная хирургическая тактика.

Клинический пример 2:

Пациентка А., 52 лет, и\б 20916\С2021 обратилась к неврологу в «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с жалобами на выраженную шаткость при ходьбе без латерализации, несистемное головокружение при смене положения тела, тремор рук, сложность при передвижениях (пользуется средствами дополнительной опоры при ходьбе), периодические поперхивания при глотании жидкой и твердой пищи, потерю массы тела на 5 кг за последние полгода. Из анамнеза известно, что 6 месяцев назад пациентка впервые начала обращать внимание на головокружение и шаткость при ходьбе. За последний месяц атаксия стала прогрессировать, присоединился тремор рук, нарушения почерка, общая слабость; за последние 2 недели стали возникать поперхивания при глотании жидкой и твердой пищи.

На диспансерном учёте у невролога ранее не состояла, регулярно проходила профилактические медицинские осмотры по месту работы и в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства. Алкоголь не употребляет, не курит. Наследственность по оливопонтocerebellярым дегенерациям не отягощена. Лекарственные препараты не принимает. На момент осмотра не лихорадила, катаральных явлений не отмечалось. В неврологическом статусе двусторонняя пирамидная рефлекторная симптоматика, низкий мышечный тонус, статическая атаксия в виде дисметрии и мышечного гипотонуса, динамическая атаксия в виде мозжечковой атаксии, преобладающей справа.

Проводилась дифференциальная диагностика с оливопонтocerebellарной дегенерацией, новообразованием в области мозжечка и паранеопластической дегенерацией мозжечка. Признаков альтернирующих синдромов у пациентки выявлено не было. Проводилось дуплексное сканирование БЦА и транскраниальное дуплексное сканирование, по данным которых признаков за стенозирующий и окклюзирующий процесс сосудов головного мозга не выявлено. По данным МРТ головного мозга в T2-взвешенном режиме отмечается гиперинтенсивный очаг в средней трети червя мозжечка размерами до 1x0.8x1.2 см, не накапливающий контрастного вещества (Рисунок 8).

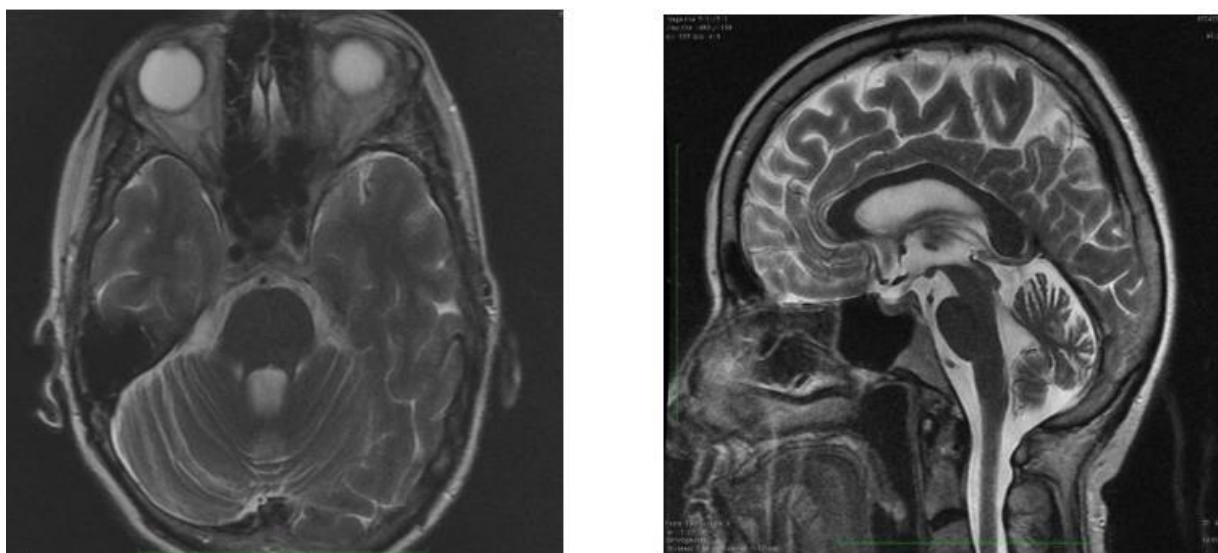


Рисунок 8 – МРТ головного мозга в T2-взвешенном режиме, аксиальный срез (слева) и сагиттальный срез (справа). Визуализируется гиперинтенсивный очаг в средней трети червя мозжечка размерами до 1x0.8x1.2см (и/б 20916/С2021)

В результате диагностического поиска, учитывая популяционные риски, возраст пациентки, а также отсутствие других очевидных причин для возникновения неврологического дефицита, был заподозрен паранеопластический аутоиммунный характер поражения. Инициирован первичный онкопоиск в объеме КТ с контрастом органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов малого таза и маммографии, также было принято решение о проведении дифференциальной диагностики паранеопластического неврологического

синдрома. Для выявления ПаНС проведён иммуноблоттинг для поиска анти-онконейрональных антител. При исследовании сыворотки крови пациентки методом иммуноблоттинга определялись: анти-Hu (ANNA-1), анти-Yo (PCA-1), анти-Ri (ANNA-2), анти-CRMP5/CV2, анти-mGluR1, анти-Tr, анти-VGCC, анти-Ta/Ma2, антитела к амфифизину и анти-Zic4 антитела. Было обнаружено среднее (++) содержание анти-Yo антител в крови. Полученные данные позволили поставить диагноз ПаНС с развитием подострой мозжечковой дегенерации. В ходе стандартного онкоскрининга была выявлена опухоль правой молочной железы. На фоне проводимого лечения отмечался частичный регресс и стабилизация неврологической симптоматики.

Особенностью данного наблюдения явилось развитие паранеопластического поражения мозжечка до диагностики онкологического процесса в молочной железе, непосредственно спровоцировавшего развитие ПаНС. Как известно, в 70-80% случаев клиническая картина ПаНС предшествует диагностике онкологического процесса, а в ряде случаев возникает во время или даже через 9 лет после его лечения. Тщательная дифференциальная диагностика в таких случаях может позволить избежать лишнего травмирующего хирургического вмешательства, а также способствовать более развёрнутому онкопоиску с последующей идентификацией клинически значимых очагов ЗНО.

3.2 SRS в структуре лечения церебральных метастазов рака молочной желез

Стереотаксическая лучевая терапия в адьювантном режиме после резекции опухоли проведена 46 (28,4%) больным, в режиме монотерапии 56 (34,6%) больным. Средний возраст 51 год ($44 \pm 8,7$). Средний объем очага составил 2,34 см³ (от 0,01-3,01 см³). Суммарный опухолевый объем 5,68 см³ (0,07-12,51 см³).

Непосредственно перед сеансом лучевой терапии выполнялась фиксации к голове пациентки стереотаксической рамы Leksell под местной анестезией раствором Ropivacaini 10 ml. Далее, в условиях жесткой фиксации головы производилась стереотаксическая МР-томография в режиме T1 3D-VIBE с

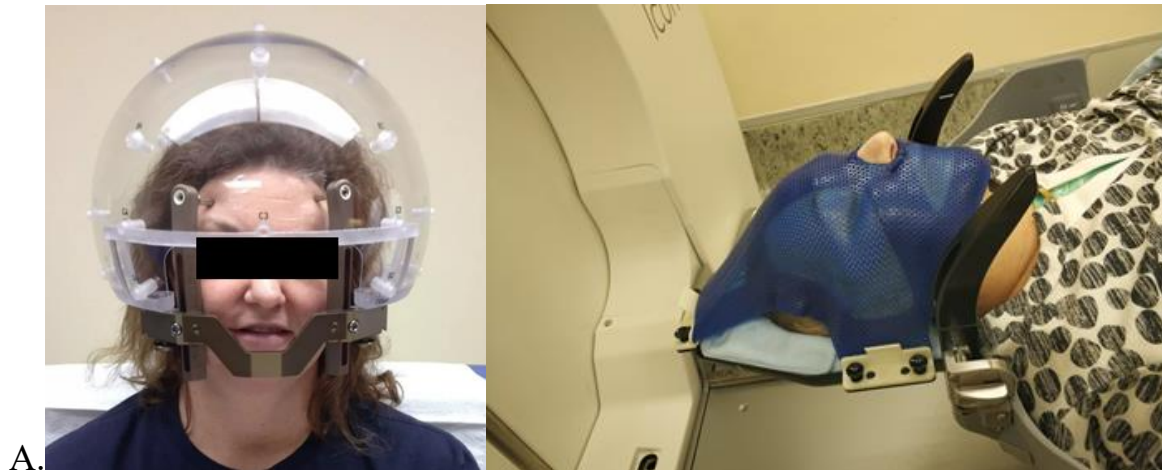
контрастным усилением, T2. Верифицировались метастатические очаги с последующим проведением планирования сеанса радиохирургии, с использованием планирующей станции Leksell Gamma Plan 10.1.1. В Гамма-плане производился выбор положения изоцентров – «шотов», относительно времени облучения в каждом изоцентре, угла, размера коллимационного шлема и рисунка заглушек, блокирующих отдельные коллимационные каналы, или набора коллимационных секторов. Для ускорения работы расчет дозы производился в трехмерных матрицах, устанавливаемых для каждой мишени. Количество ячеек расчета в матрицах фиксировано (31x31x31), а размер ячейки варьировал в зависимости от размера опухоли. Чем больше размер - тем больше область усреднения дозы и тем менее точен расчет. Риск пострadiационных осложнений оценивается по изодозе в 12 Гр. Гамма-план требовал задания для каждой матрицы пары чисел: предписанной дозы (ПД) и предписанной изодозы (ПИ), соответствующей этой дозе, по которым автоматически рассчитывалось время экспозиции каждого изоцентра. Как правило, планирование проводится таким образом, чтобы на край мишени приходилась ПИ=50%, и вся или почти вся мишень (не менее 95% объема) ею накрывалась. Таким образом, среднее значение показателей лучевой нагрузки в изоцентре опухоли 34 Гр (от 7 до 44 Гр), по краю опухоли 18,2 Гр (от 5 до 24 Гр) по 50 % (50-90%) изодозе. Средняя доза на головной мозг составила 0,8 Гр (от 0,1 до 2,4 Гр). Время облучения в среднем составило 86,8 мин (от 9,5 до 290 мин).

Кроме очагов, в каждом наблюдении оконтуривались критические структуры, соответствующие локализации (например, ствол головного мозга, улитка, полукружный каналец, слуховой, лицевой, тройничный нервы, зрительные нервы, хиазма, зрительные пути, гипофиз, стебель гипофиза), которые могут получить дозу, превышающую толерантную. Дополнительно следует обращать внимание на очаги, расположенные в области прецентральной извилины (двигательной зоны), базальных ядер. При предварительной оценке возможности РХ допустимым считалось принимать к лечению очаги до 10 см³, но чаще уже при объемах свыше 8 см³ в первую очередь рассматривалось фракционное облучение.

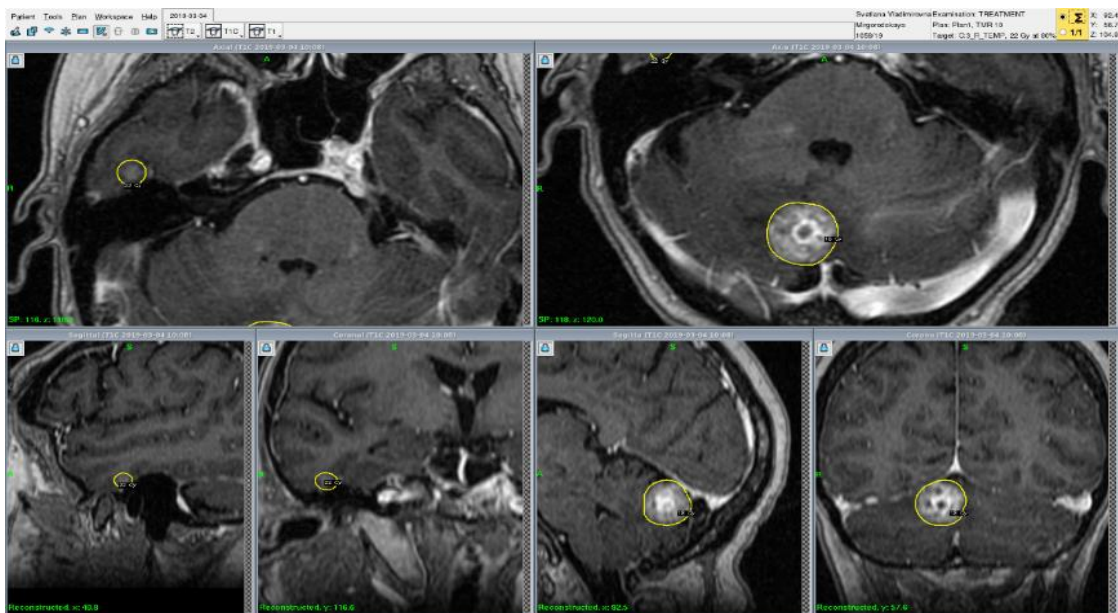
Здесь так же стоит учитывать давность МРТ, по которому принимается решение, и ориентировочную скорость роста МГМ. При больших объемах соотносились последствия вероятного симптоматического некроза, с полюсами, даваемыми РХ. Кроме того, очаги такого объема, обычно уже сопровождаются симптоматикой, что является показанием к хирургическому удалению, которое может комбинироваться с облучением.

Для далеко разнесенных очагов ограничение $V12 < 10 \text{ см}^3$ накладывается независимо на каждый очаг и окружающую его область. В случаях близко расположенных метастазов (когда объемы изодозы 12 Гр пересекаются или близки к этому), ограничение накладывается суммарно на оба очага. Тем не менее, так как задача состоит в том, чтобы максимально снизить объем $V12$, который в первую очередь зависит от размеров большого очага, при наличии по соседству маленького очага на него может быть установлена более высокая ПД, чем на большой.

Очаги, расположенные в стволе головного мозга или прилежащие к нему, во всех случаях облучаются так, что со стороны ствола назначается ПДгр (безопасной для ствола считается доза 12 Гр, допустимая доза в точке до 15 Гр). При этом остальная часть опухоли может облучаться более высокой дозой (исходя из критериев $V12 < 10 \text{ см}^3$; $\text{ПД} > = \text{ПД гр} = 15 \text{ Гр}$) (Рисунок 9).



А.



Б.

Рисунок 9 – А - Способы фиксации головы в аппаратах Leksell Gamma Knife (слева – с применением стереотаксической рамы; справа – с применением индивидуальной маски); Б - Этап оконтуривания метастатических очагов, расчет дозы облучения с применением программного обеспечения Gamma-Plan (И/б 14241/C2020)

3.3 Хирургическая тактика при метастатическом поражении головного мозга

В качестве первого этапа локального контроля хирургическое лечение проведено 60 (37%) больным в возрасте $48 \pm 6,5$. Средний объем очага составил 4,73 см³ (от 2,64-6,49 см³). Предоперационная подготовка операционного поля начиналась с бритья головы, которое проводилось в день операции с целью снижая риска послеоперационных местных осложнений. Все хирургические

вмешательства проводились в условиях жесткой фиксации головы в оптимальном положении. Данный этап не проводится в случаях одномоментного удаления нескольких опухолей, требующих изменения положения головы для выполнения следующей трепанации. В подобных ситуациях больной должен быть уложен так, чтобы занимать промежуточное положение с целью осуществления безопасного интраоперационного маневра.

В сочетании с общим обезболиванием, с целью снижения хирургического стресса проводилась локорегионарная анестезия. ЛРА включает выполнение проводниковой анестезии черепных нервов и инфильтрационной анестезии по линии разреза и в точках установки шипов. Проводилась блокада надглазничных, ушно-височных, задних ушных, больших и малых затылочных нервов в зависимости от хирургической зоны и локализации интракраниального процесса. Для достижения длительной эффективной местной анестезии использовалась смесь 50:50% левобупивакаина 0,5% и 1% лидокаина с добавлением адреналина 1:200000 или 0,25% раствор бупивакаина или 0,2% раствор ропивакаина с добавлением адреналина в соотношении 1:200000 или 0,2%- 0,36% раствором ропивакаина без добавления адреналина.

Вторичные злокачественные опухоли могут локализоваться в любой области и, как известно, не имеют преимуществ в отношении топографо-анатомической локализации. Однако чаще всего локализуются на стыке серого и белого вещества, что связано с разностью калибра артериальной сети. Небольшой диаметр сосудов способствует задержке опухолевых клеток и их росту в данной переходной зоне.

Хирургический подход обычно включает линейный, S-образный или подковообразный разрез, не ограничивающий последующие манипуляции с учетом наружного рельефа свода черепа и визуализации краниометрических точек. Трепанацию же задней черепной ямки наиболее функционально выполнять непосредственно над опухолью. В отношении крупных опухолей целесообразно использовать дугообразный или S-образный разрез, которые позволяют выполнить большую трепанацию черепа по сравнению с линейными разрезами. При поверхностных опухолях трепанация черепа обычно должна охватывать всю

площадь опухоли, в то время как к глубинно расположенным опухолям потенциально можно получить доступ с помощью небольших краниотомий, поскольку внутричерепное операционное поле расширяется с увеличением расстояния от костей черепа (Рисунок 10).

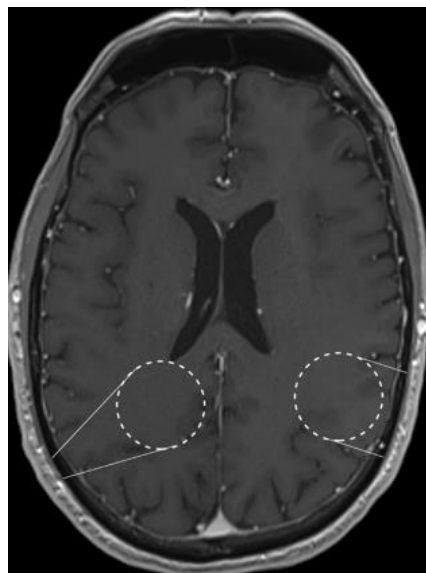


Рисунок 10 – Объем кортикотомии в зависимости от глубины расположения опухоли

Кожный разрез в проекции опухоли должен соответствовать размеру запланированной трепанации, а размер трепанационного окна объему и локализации опухоли. Минимально инвазивные подходы “keyhole” являются усовершенствованием традиционных трепанаций черепа и применяются с целью минимизации осложнений при лечении глубоко расположенных опухолей.

Формирование хирургического коридора на этапе кортикотомии зависит от локализации опухоли и строится по кратчайшему пути с учетом близости функционально значимых зон - через борозду (transulcus), либо через извилину (transgirus) (Рисунок 11).

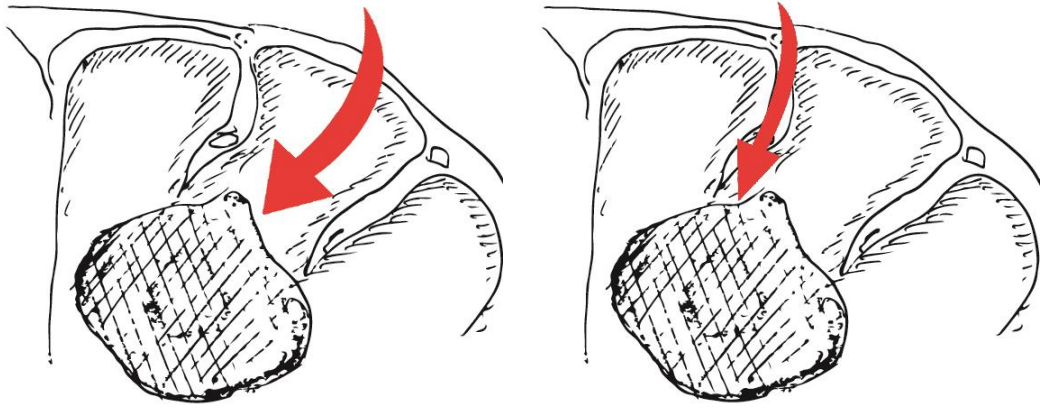


Рисунок 11 – Техника доступа к опухоли: справа - через борозду (transsulcus approach), слева - через извилину (transgirus approach)

Подход к опухоли через борозду предпочтителен для опухолей вблизи функционально значимых зон. Для опухолей, расположенных на глубине >1 см трансскулькальный доступ может облегчить этап резекции, минимизируя при этом повреждение коры (Рисунок 12).

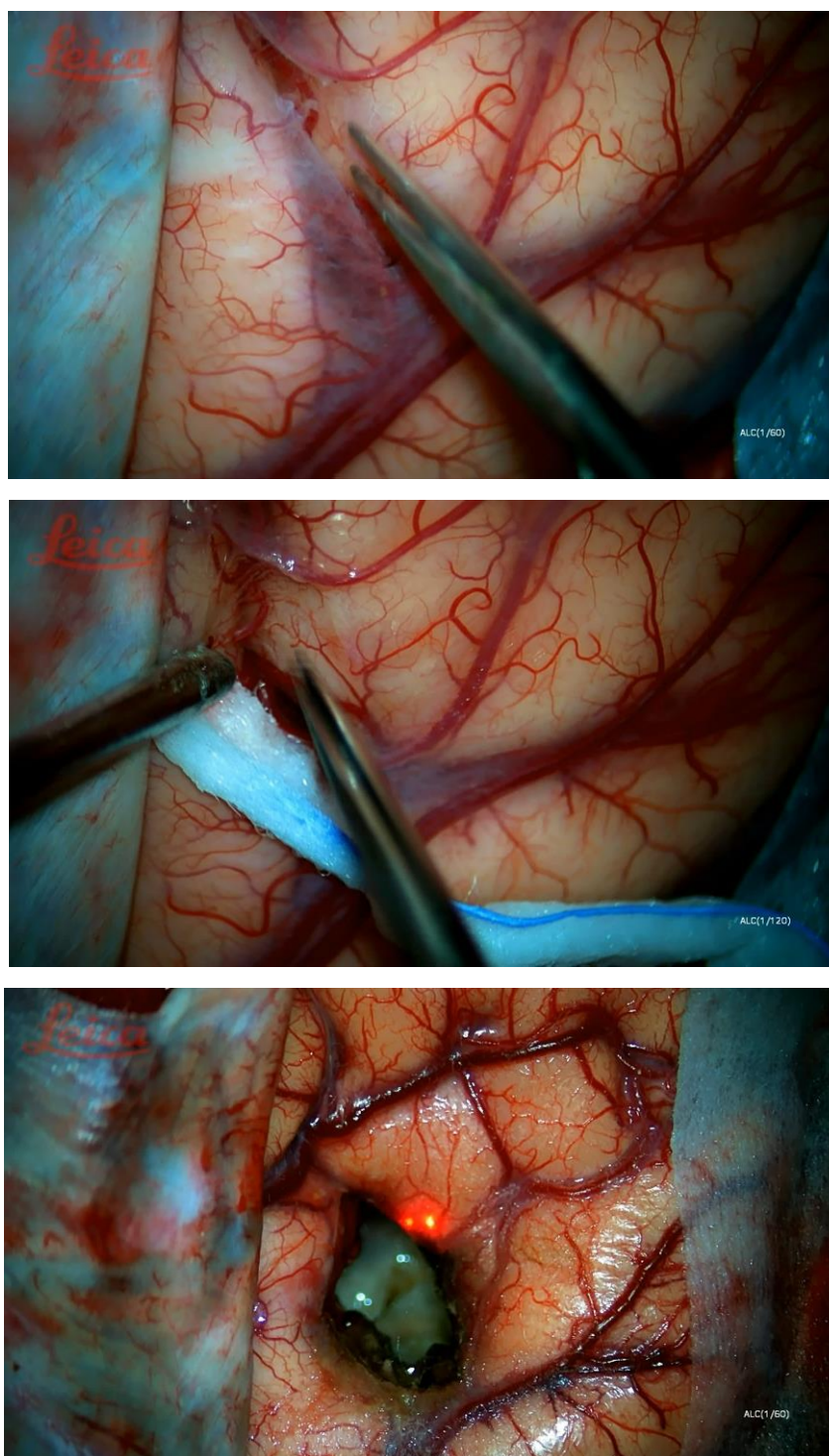


Рисунок 12 – Трансскулькальный подход к опухоли вне функционально значимой зоны (И/б 128394/С2021)

Однако при глубоко расположенных очагах, требующих более широкой экспозиции для визуализации и резекции опухоли, трансскулькальный доступ будет более травматичным.

Кортикотомия, осуществляемая в зоне извилины, применима в отношении поверхностных субкортикальных очагов, расположенных непосредственно в извилинах, вне функционально значимых зон головного мозга.

В условиях высокого риска локального рецидива и лептоменингеальной диссеминации, обусловленных имплантационными метастазами, неоспорима необходимость резекции опухоли методом "en-bloc". Блоковая резекция также улучшает гемостаз, что сокращает время операции и риск осложнений при высоковазуляризированных опухолях. С учетом данных об опухолевой инвазии прилегающей паренхимы головного мозга, абсолютно оправдана концепция супрамаргинальной резекции, предусматривающая микроскопическое удаление дополнительных 5 мм окружающей ткани мозга.

Несмотря на то, что в настоящее время нет единого мнения о хирургическом лечении олигометастатического поражения головного мозга, на наш взгляд симультанная резекция нескольких симптоматических очагов может быть применена у больных с ИК ≥ 70 , в возрасте не старше 65 лет и в условиях стабилизации экстракраниального заболевания.

Клинический пример 3, наблюдение № 143:

Пациентка Х, 49 лет, и\б 1451/19 с жалобами на умеренную, давящую головную боль, преимущественно в затылочной области, возникающую чаще в ночное время суток, приступы парестезии в правой кисти длятся несколько секунд отмечала дважды, несистемное головокружение, снижение слуха на правое ухо.

По поводу рака молочной железы проводилась неоадьювантная химиотерапия "ДСН+ Пертузумаб" 6 курсов в 12.2020, Мастэктомия справа от 14.01.2021 Адьювантная терапия "Тамокси-фен" + таргентная терапия " Трастузумаб+ Пертузумаб" Гистологически: инвазивная карцинома молочной железы, неспецифический тип G3, ER 6, HER2 +3, Ki 67% -65%.

За 2 недели до госпитализации в отделения нейрохирургии №5 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» стала отмечать головную боль в затылочной области, нарастающую по интенсивности в ночное время суток. Дважды отмечала приступ

парестезии в правой кисти, длился несколько секунд. По данным МРТ головного мозга выявлены опухоли правой теменной и левой теменной долей.

Течение: прогрессирующее. Дебют с октября 2021 года в виде головной боли гипертензионного характера. Дважды отмечала фокальный сенсорный приступ в правой кисти. Онкологический анамнез отягощен: рак правой молочной железы. проводилась неoadьювантная химиотерапия «ДСН+ Пертузумаб» 6 курсов в 12.2020, Мастэктомия справа от 14.01.2021 Адьювантная терапия "Тамоксифен" + таргетная терапия «Трастузумаб+ Пертузумаб».

По данным МРТ головного мозга от 5.10.2021 года выявлены опухоли правой теменной и левой теменной долей (Рисунок 13). На момент осмотра в неврологическом статусе выявлена: двусторонняя пирамидная симптоматика с акцентом справа, легкая динамическая атаксия справа. Учитывая эти данные у пациентки имеется: опухоли правой теменной и левой теменной долей (метастазы рака молочной железы). Эписиндром.



Рисунок 13 - МРТ головного мозга после внутривенного контрастирования в режиме T1 в аксиальной (А), коронарной (В), сагиттальной (С) проекциях (И/б 1451/19)

Ход операции. В положении пациента на животе выполнен линейный разрез кожи в теменных областях. Скелетированы теменные и затылочная кости в пределах доступа. Из 2х фрезевых отверстий сформировано 2 трепанационных окна в проекции опухолей. С применением нейрофизиологического

мониторирования выполнено микрохирургическое поэтапное отделение капсулы опухоли от ткани мозга, удаление опухолей единым блоком. Кровопотеря 300 мл.

При контрольной нативной МСКТ головного мозга установлено: в ложе удаленной патологической ткани с обеих сторон определяется минимальный объем свободного воздуха, краевое геморрагическое пропитывание в зоне резекции. Справа дополнительно отмечается наличие глобулярного скопления геморрагического содержимого размерами 0,6x0,45 см, слева - 1,2x1,0 см (Рисунок 14).

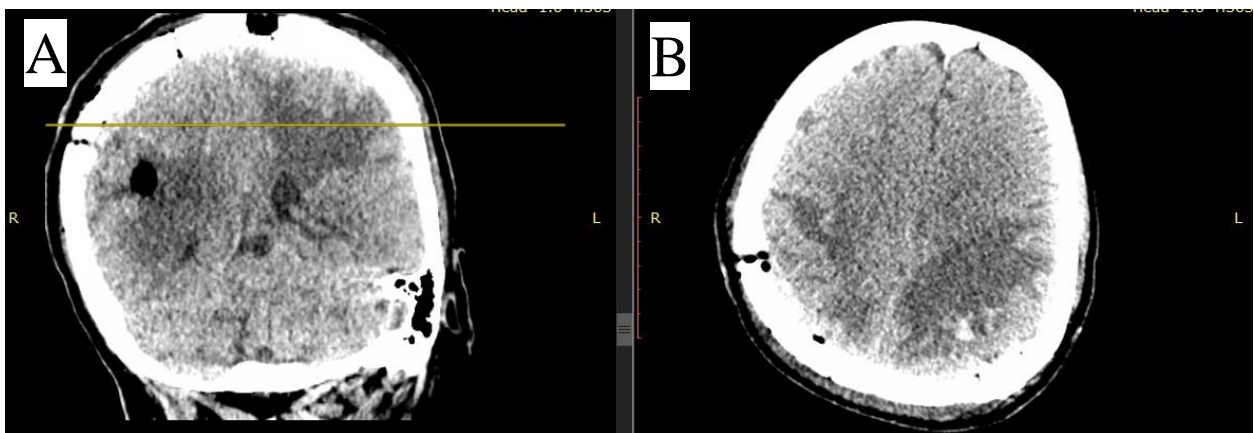


Рисунок 14 – Контрольные снимки КТ головного мозга (1 сутки после операции) в коронарной (А), аксиальной (В) проекциях (И/б 1451/19)

Гистологическое заключение: метастазы карциномы.

В послеоперационном периоде отмечается появление теменной апраксии правой руки с частичным регрессом на фоне медикаментозной терапии. По результатам контрольной КТ головного мозга данных за остаточную ткань опухоли не выявлено (Рисунок 15). В удовлетворительном состоянии выписана для продолжения лечения на амбулаторном этапе.

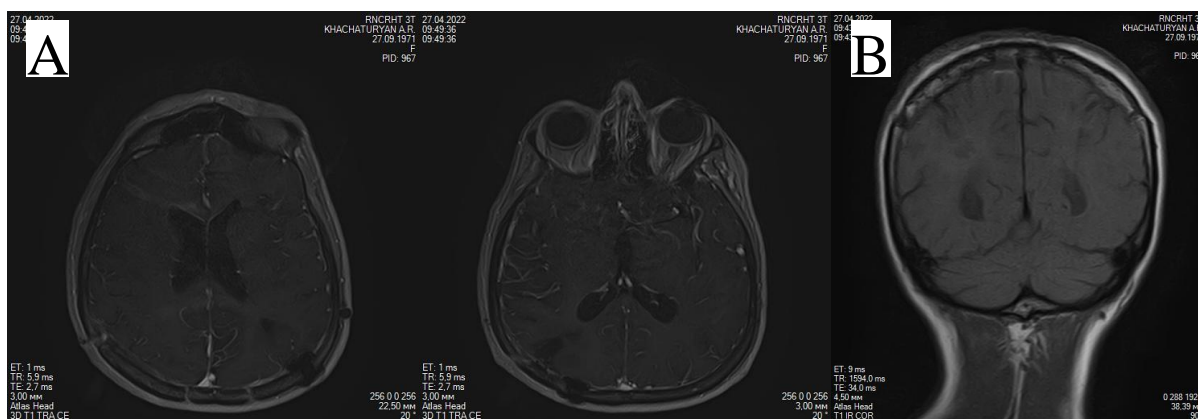


Рисунок 15 – МРТ головного мозга после внутривенного контрастирования в режиме T1 в аксиальной (А), коронарной (В) проекциях (через 3 месяца после хирургического лечения).

Через 3 месяца после операции по данным контрольной МР-томографии описывается состояние после проведенного хирургического лечения с полным локальным контролем очагов в головном мозге. По настоящее время больная сохраняет высокий функциональный статус без очаговой неврологической симптоматики.

Данным клиническим примером продемонстрирована эффективность микрохирургического удаления двух и более очагов в одну хирургическую секцию. Такой объем хирургии не только не является единственным решением для пациентов с опасными для жизни неврологическими симптомами, требующими немедленного удаления опухоли; она должна быть строго продумана для поражений размером более 3 см, и / или со значительным окружающим отеком, и / или расположен в задней ямке, с массовым эффектом и связанные с ними гидроцефалия. У большинства пациентов, пораженных одиночными метастазами головного мозга, хирургическая резекция может быстро облегчить симптомы внутричерепной гипертензии, уменьшить очаговый неврологический дефицит и судороги, а также позволить быстро снизить дозировку стероидов. Кроме того, если патологический диагноз неясен (например, поражение мозга при пациенте с неизвестным первичным), может потребоваться хирургическое лечение. Даже в случае известного первичного рака может потребоваться биопсия/резекция, если нет доказательств экстракраниальной метастатической болезни, и/или если

нейровизуализация не может исключить первичную опухоль головного мозга или абсцесс.

Интраоперационная МРТ и УЗИ являются важными инструментами в арсенале нейрохирурга, которые позволяют не только оценить локализацию и остаточный объем опухоли, но и могут помочь максимально увеличить объем резекции (Рисунок 16).

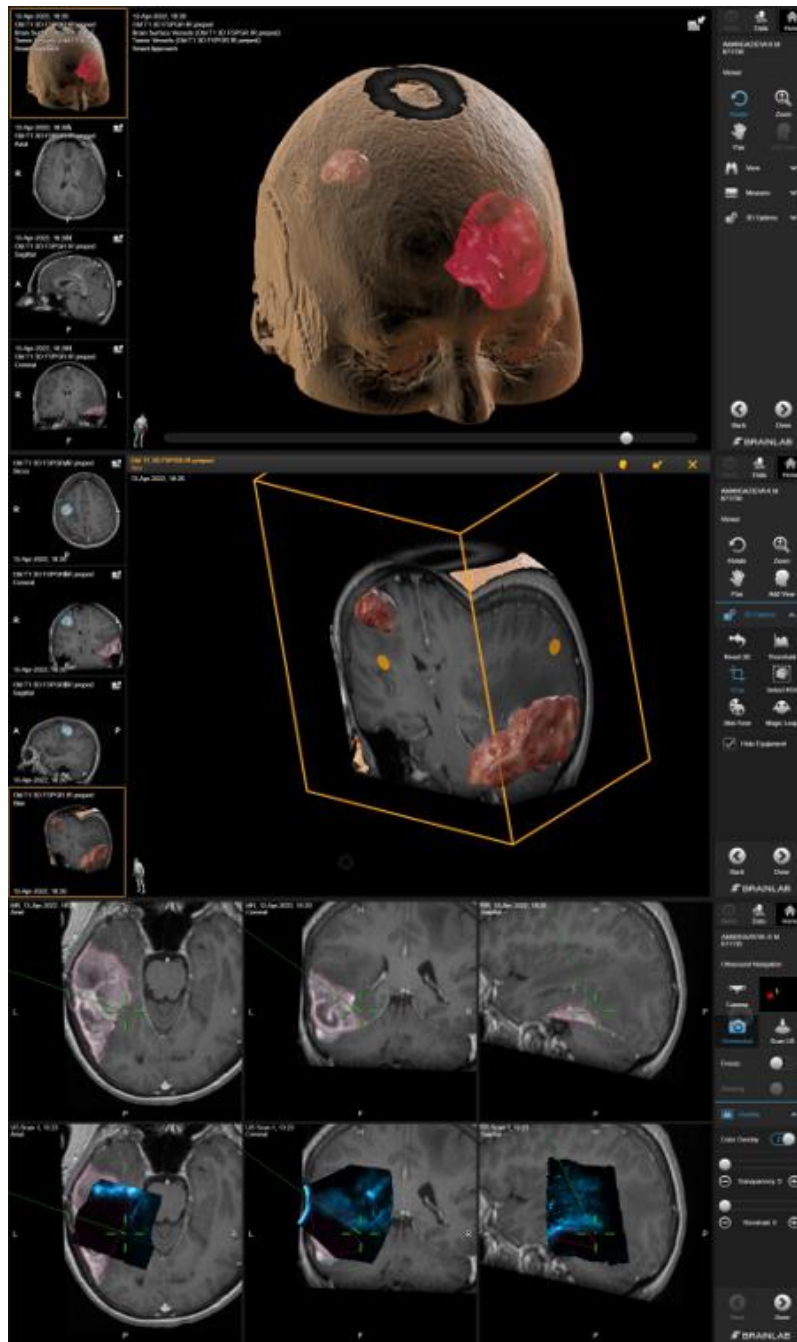


Рисунок 16 – Совмещенный метод нейронавигации с применением навигационной станции, данных МРТ головного мозга и интраоперационного ультразвукового исследования

Использование миниинвазивных хирургических методик обеспечивает данными о морфологии опухоли тогда, когда не идет речь о радикальном хирургическом вмешательстве, минимальную травматизацию и снижение сроков пребывания больного в стационаре, что позволяет обеспечить быструю преемственность в лечении онкологического больного (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Применение MIS-технологии в ходе биопсии метастатической опухоли под ПДКТ-навигацией (И/б 32431/С2020)

Клинический пример 4, наблюдение № 7:

Больная Д. 73 года, и/б 19161/С2021 социально адаптирована, нормостенического телосложения, сниженного питания, поступила в плановом порядке в отделение нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с жалобами на периодическую головную боль в лобной области давящего характера, снижение чувствительности в лобной области слева, выпячивание левого глазного яблока, отсутствие зрения на левый глаз.

В 2012 году проходила комбинирование лечение по поводу рака левой молочной железы. Весной 2019 года беспокоили головные боли давящего характера. Проходила метаболическую терапию. С июля 2019 возникло выпячивание левого глазного яблока. При проведении МРТ головного мозга

выявлена опухоль переднего основания черепа, с распространением на медиальную, верхнюю и латеральную стенки левой орбиты, неравномерно накапливающая контрастное вещество. С января 2020 года амавроз слева. По данным МРТ головного мозга в динамике -увеличение роста опухоли. В НМИЦ выполнено частичное удаление опухоли, по данным гистологического исследования метастаз рака молочной железы. Поступила НМИЦ для проведения второго этапа хирургического лечения.

Пациентка с клинической картиной левостороннего экзофтальма, амавроза OS, недостаточностью 1 пары левого тройничного нерва, цефалгическим синдромом. Дебют заболевания с июля 2019 г. По данным МРТ головного мозга определяется опухоль переднего основания черепа, с распространением на медиальную, верхнюю и латеральную стенки левой орбиты, неравномерно накапливающая контрастное вещество (Рисунок 18). В анамнезе ЗНО левой молочной железы.

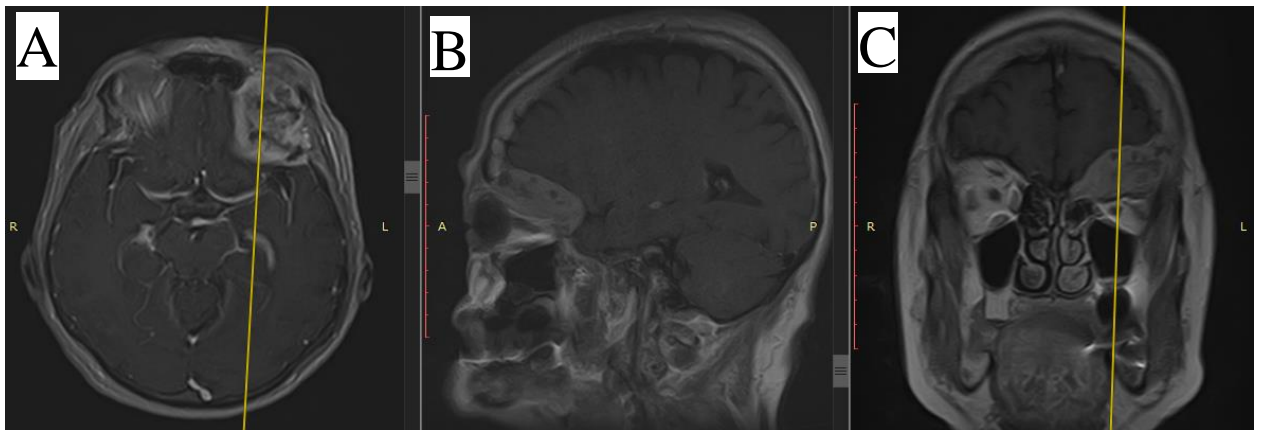


Рисунок 18 - МРТ головного мозга после внутривенного контрастирования в режиме T1 в аксиальной (А), сагиттальной (В) и коронарной (С) проекциях. МР-картина новообразования переднего основания черепа, с распространением на медиальную, верхнюю и латеральную стенки левой орбиты, неравномерно накапливающая контрастное вещество (И/б 19161/С2021)

Ход операции. Проведено микрохирургическое удаление метастаза карциномы молочной железы в область левого переднелатерального отдела основания черепа с экстра-интракраниальным распространением с одномоментной пластикой дефекта сложносоставным трансплантатом. В положении пациентки на спине с

поворотом головы вправо на 60* под общей анестезией после предварительной инфильтрации адреналином с ропивакаином выполнен дугообразный разрез через височную, лобную и теменную области. Лоскут откинут к основанию, фиксирован. Надкостница отсепарована с помощью распатора. Из надкостницы сформирован лоскут для последующей пластики. Височная мышца рассечена с оставлением манжетки на височной кости, откинута к основанию, фиксирована. Наложено фрезевое отверстие в области чешуи височной кости. С помощью краниотома выделен костный лоскут. Резецирована латеральная стенка орбиты. Визуализирована патологическая ткань красно-серого цвета плотноэластической консистенции. Патологическая ткань инфильтрирует участки малого и большого крыльев клиновидной кости. Удалена патологическая ткань, инфильтрирующая периорбитальные ткани. В ходе удаления визуализирована выполненная патологической тканью верхняя глазничная щель. Патологическая ткань инфильтрирует черепные нервы. Последняя удалена. Гемостаз при АД 121/78. Выполнена пластика послеоперационного дефекта надкостничным лоскутом и височной мышцей.

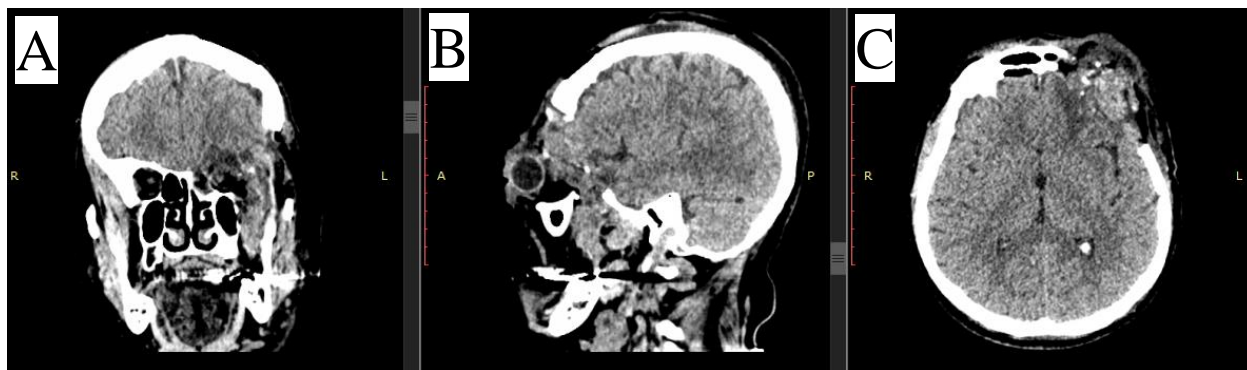


Рисунок 19 - Контрольная КТ головного мозга (1 сутки после хирургического лечения) в коронарной (А), сагиттальной (В) и аксиальной (С) и проекциях (И/б 19161/С2021)

При контрольной КТ головного мозга, выполненной по стандартной программе без внутривенного контрастирования в зоне оперативного вмешательства, определяется зона пониженной плотности +7...+21НУ, в структуре следы крови и

единичные пузырьки воздуха (Рисунок 19). Резецированы левая половина лобной пазухи и часть клеток решетчатого лабиринта. Костный дефект прикрыт сложным кожно-мышечным трансплантатом. Мягкие ткани утолщены. Левое глазное яблоко выступает за пределы глазницы.

Гистологически подтвержден метастаз рака молочной железы. Выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения основного заболевания под наблюдением онколога.

3.4 Кистозные метастазы

Наличие кистозной полости вне зависимости от общего объема неоплазмы определяет дальнейшую тактику лечения, поэтому нами было принято решение относить любой метастаз с кистозным компонентом к этой категории новообразований. На первом этапе были выделены критерии кистозных церебральных метастазов. Критериями включения были: 1) отсутствие предшествующего хирургического лечения и/или лучевой терапии церебральных метастазов РМЖ; 2) не более 4 церебральных метастазов по данным МРТ головного мозга; 3) по крайней мере 1 метастаз с кистозным компонентом; 4) оценка KPS \geq 60; и 5) гистологическая верификация РМЖ. В исследование вошли 15 женщин в возрасте от 32 до 73 лет. Медианный возраст составил 47,29 лет (Q_1 37,5; Q_3 57,5). Обследование проводилось по стандартному протоколу, включающему клинические, лабораторные методы и методы нейровизуализации для больных нейрохирургического и онкологического профилей.

На основании компьютерного моделирования в программе 3D Slicer определяли общий объем опухоли, ее кистозного компонента и, рассчитанного вероятного значения остаточного размера неоплазмы после удаления жидкости, применяли 3 различных хирургических подхода (Рисунок 20). В наблюдениях с общим объемом метастаза, не превышающим 10 см³ - применялось только стереотаксическое облучение. Если путем удаления жидкостного компонента создавались предпосылки к уменьшению остаточного объема новообразования до

10 и менее см³ - первым этапом проводилась стереотаксическая аспирация, а затем - СРХ. В прочих случаях: при ожидаемом остаточном объеме солидной части (после предполагаемой аспирации кисты) более 10 см³ выполнялась резекция опухоли и дальнейшая СРХ.

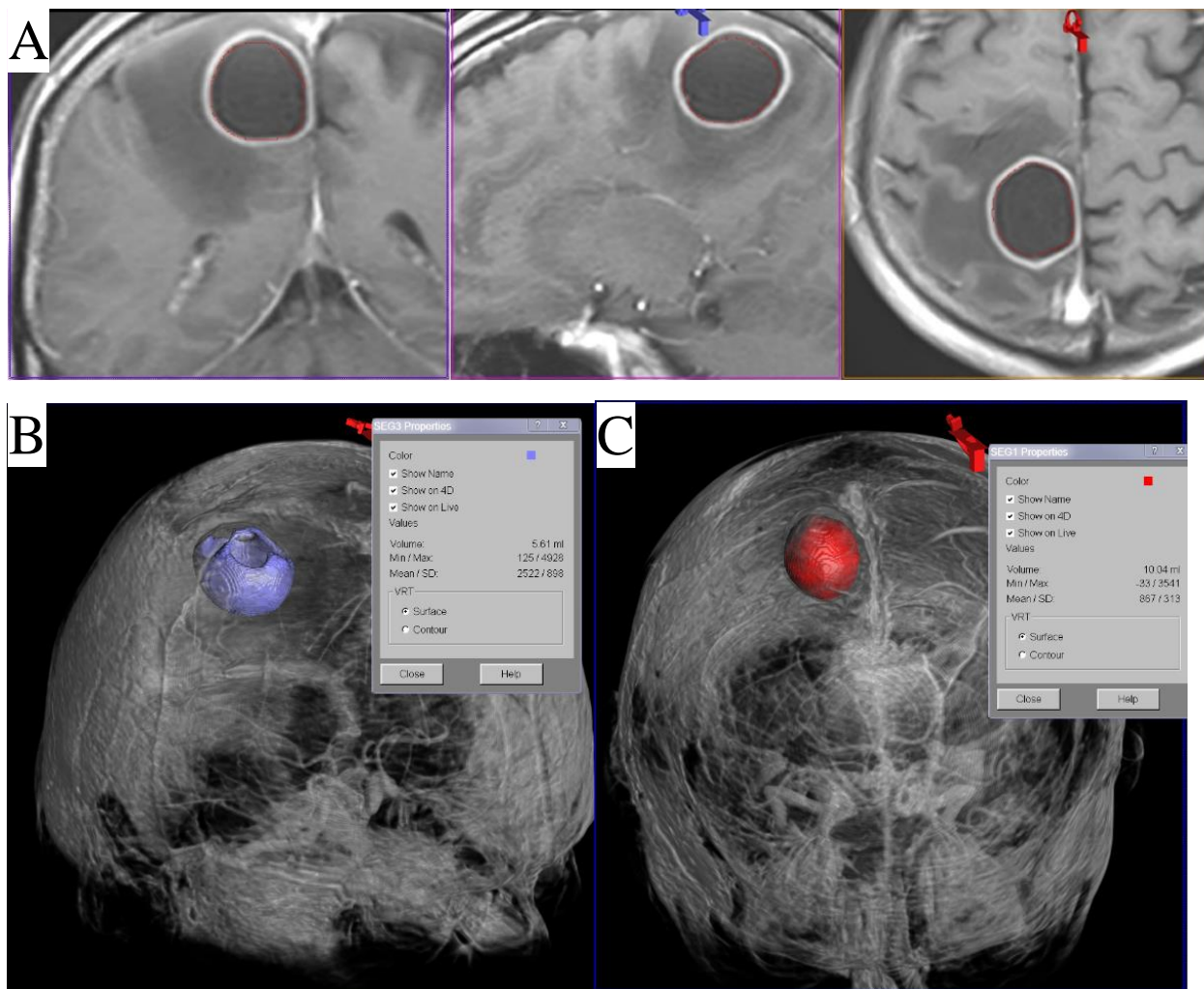


Рисунок 20 - Компьютерное моделирование кистозного метастаза в правой теменной доле в программе 3D Slicer на основе данных МРТ (А); объем кистозного компонента (В); объем солидной части опухоли (С) (И/б 32431/С2023)

Послеоперационный МР-контроль проводился каждые 3 месяца и в случаях клинического ухудшения. Ответ на проводимое лечение, стабилизация процесса или прогрессирование определялась согласно критериям RANO для метастатических опухолей головного мозга. Неврологический статус оценивался до и после операции, а также совместно с интерпретацией данных МР-контроля.

Функциональный статус пациентов и степень социальной адаптации больных определялись на основании шкал Карновски и ECOG.

Хирургическое вмешательство в объеме дренирования опухолевой кисты проводилось при помощи оптической навигации Medtronic (Рисунок 21).

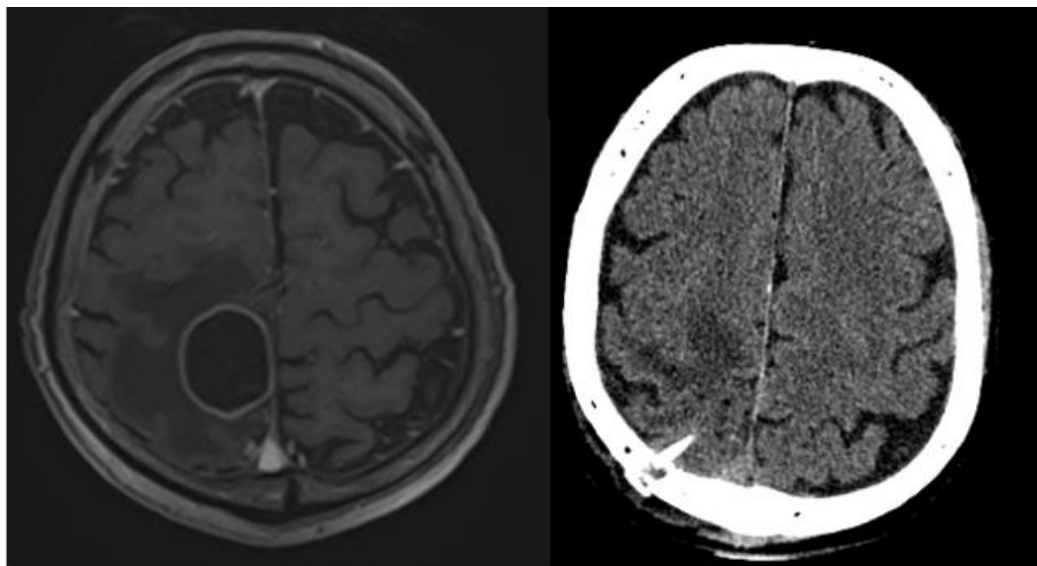


Рисунок 21 – А - МРТ головного мозга после внутривенного контрастирования в режиме Т1 в аксиальной проекции. В - КТ головного мозга в аксиальной проекции после имплантации резервуара Оммайя и эвакуации жидкостного содержимого кистозной опухоли правой теменной доли (И/б 32431/С2023)

Нейронавигация осуществлялась с применением системы Medtronic Navigation StealthStation 7.0, основанной на использовании пассивной беспроводной оптической триангуляции. На основе данных предоперационного планирования, анализа и обработки серии снимков МРТ/КТ с шагом не более 1 мм, проводилась топографическая ориентация, расчёт траектории хирургического действия (Рисунок 22).

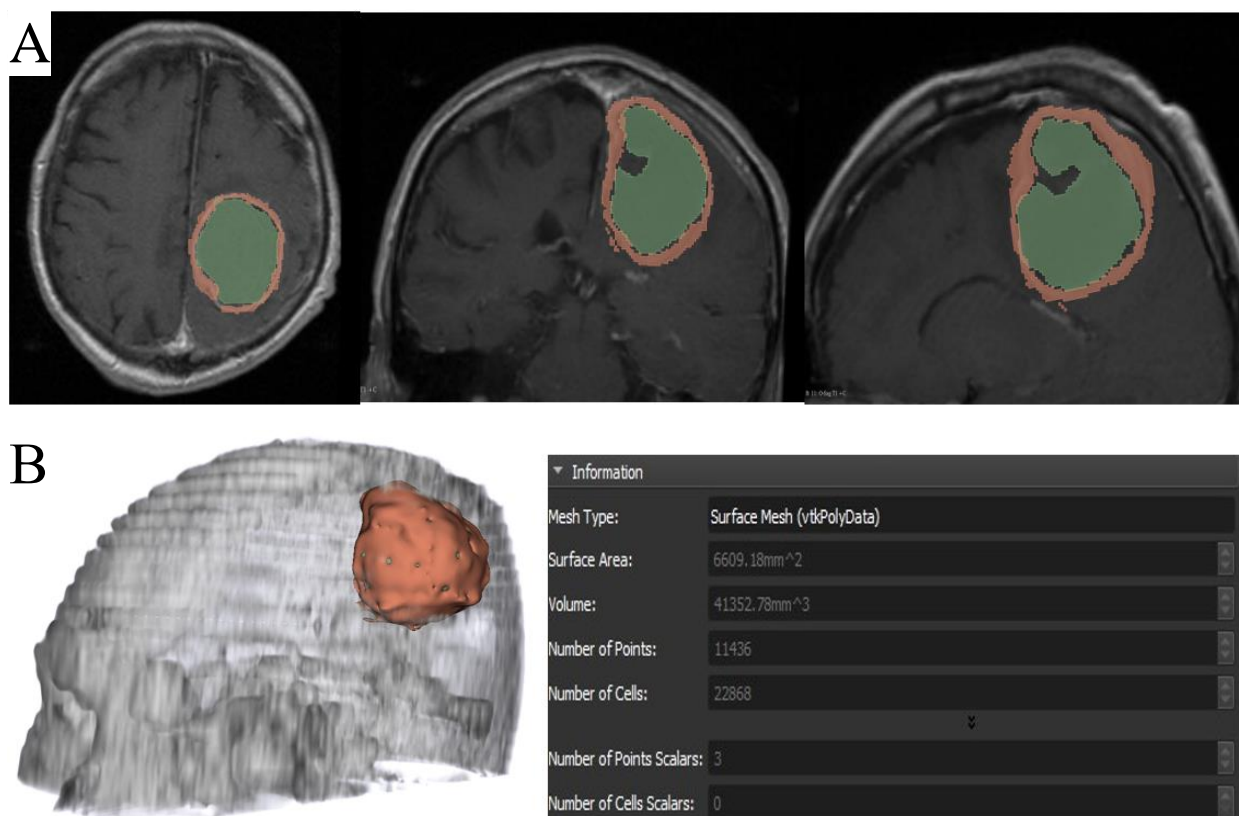


Рисунок 22 – Предоперационное планирование и моделирование (А), измерение объема солидного и кистозного компонентов кистозного метастаза в левой теменной доле головного мозга на основании МР-данных (И/б 3607/С2021)

СРХ выполнялась на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion. Планирование СРХ осуществлялось с использованием станции Leksell Gamma Plan 10.1.1 (Рисунок 23).

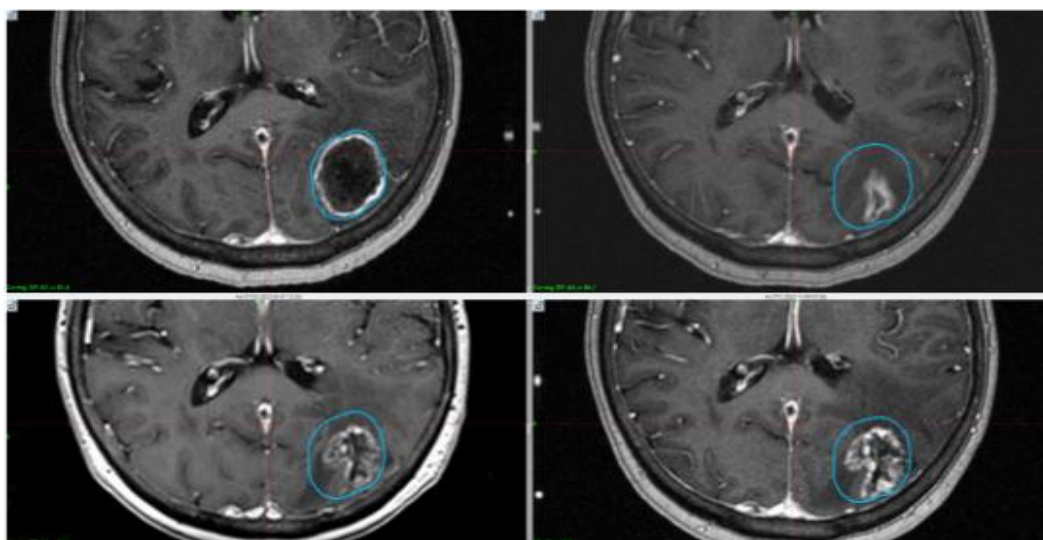


Рисунок 23 - Этап оконтуривания метастатических очагов с применением программного обеспечения Gamma-Plan (И/б 1199/19)

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПЕРВИЧНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведен анализ комплексного обследования и хирургического лечения 18 из 162 пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг в возрасте от 33 до 78 лет (медианный возраст 50,5 (39,75; 60,25) лет. Верификация диагноза осуществлялась при помощи морфологического и иммуногистохимического исследования операционного биопсийного материала или исследования стекол-блоков от ранее проведенных хирургических вмешательств у пациентов, согласившихся на осуществление пересмотра материала опухоли пригодного для повторного морфологического и иммуногистохимического исследования. Медиана времени без прогрессирования в головной мозг составила 21,5 (14,5; 37,75) мес. Средний период наблюдения составил 12,5 мес. Катамнестические данные собраны у 16 (89%) пациентов. В качестве основного метода нейровизуализации проводилась магнитно-резонансная (МР) томография головного мозга с магнитной индукцией 1,5 и 3 Тс в режимах T1 и T2, FLAIR, DWI и внутривенным контрастированием парамагнетиками. Оценивали локализацию очагов и характер поражения головного мозга, мозговых оболочек и костей черепа.

Проведено стандартное гистологическое исследование материала полученной метастатической опухоли методом световой микроскопии и окрашивания гематоксилин-эозином, а также иммуногистохимическое исследование с антителами к HER2, ER, PR. Определяли уровень экспрессии HR (процентное содержание ER+ и PR+ клеток и интенсивность их окрашивания), уровни экспрессии HER2 и Ki67 (Рисунок 24).

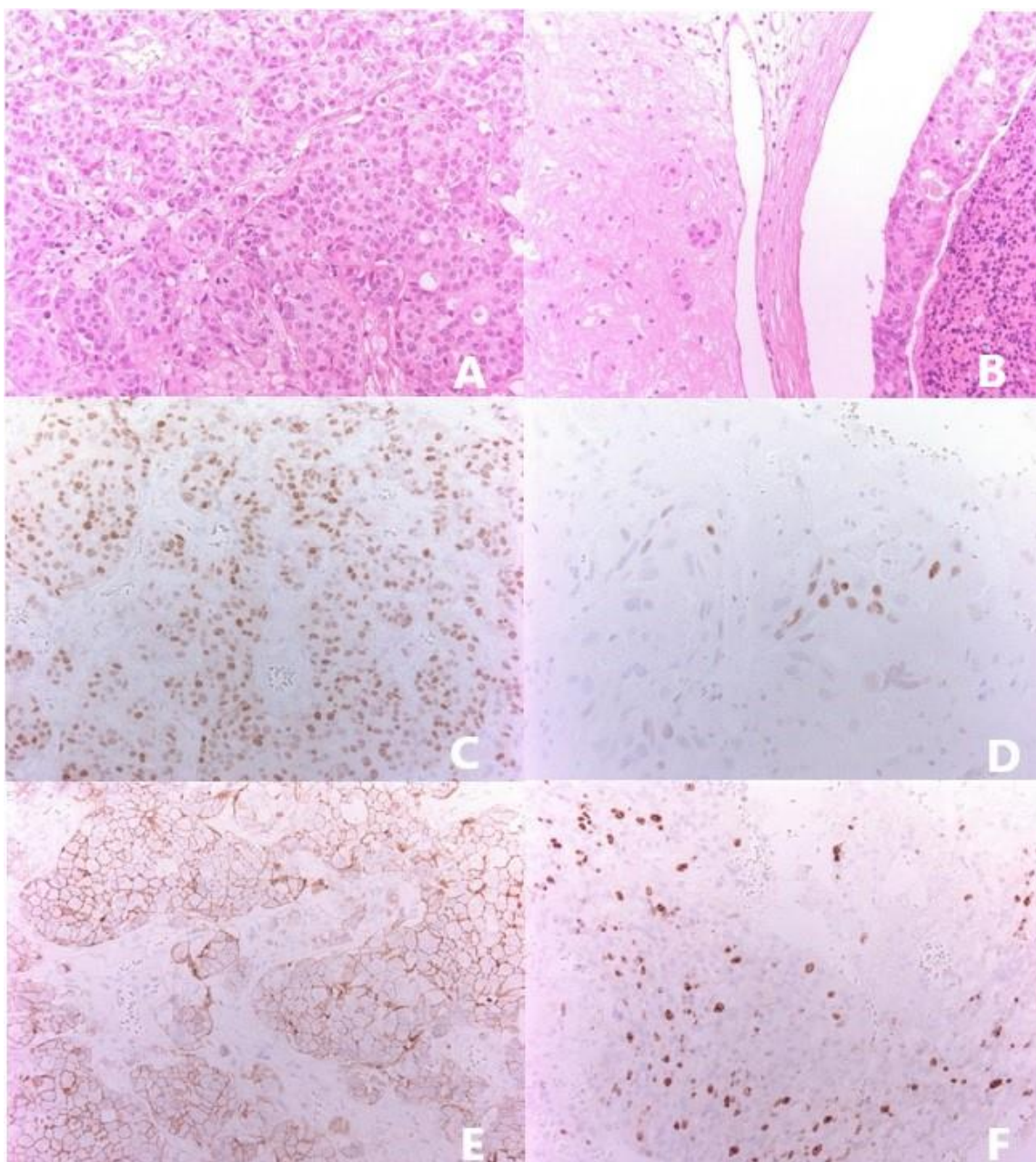


Рисунок 24 – Морфологическая картина метастаза рака молочной железы в головной мозг. А) Эпителиальная злокачественная опухоль, формирующая протоковые структуры. Окрашивание Гематоксилином и эозином; x200. В) Опухолевые структуры в просвете сосуда. Окрашивание Гематоксилином и эозином; x200. С) Ядерное окрашивание рецепторов к эстрогену в клетках опухоли (коричневое окрашивание); x200. D) Ядерное окрашивание рецепторов к прогестерону в клетках опухоли (коричневое окрашивание); x200. E) Мембранное окрашивание рецепторов к HER2 в клетках опухоли (коричневое окрашивание); x200. F) Высокая пролиферативная активность в опухоли, ядерное окрашивание, ki-67 (коричневое окрашивание); x200

В случае неопределенного статуса HER2 (2+) применялось определение амплификации гена HER2 методом *in situ* гибридизации (FISH). На основании

медицинской документации проанализированы данные о молекулярно-биологических особенностях первичной опухоли (гистологический вариант, уровень экспрессии ER, PR, HER2), состоянии экстракраниального процесса, характере и объеме ранее проводимой системной терапии. Проведен сравнительный анализ молекулярно-биологических показателей первичной и метастатической опухоли с учетом базовых характеристик пациентов (Таблица 3). Средний период наблюдения составил 12,6 мес. Катамнестические данные собраны у 18 (82%) пациентов.

Таблица 3 – Сравнительные клиничко-морфологические характеристики пациентов

Клиничко-морфологические характеристики	Число
1	2
N	18
Средний возраст	51
ER-статус первичной опухоли, %	
«+»	50% (n=9)
«-»	50% (n=9)
PR-статус первичной опухоли, %	
«+»	44% (n=8)
«-»	56% (n=10)
HER-2-статус первичной опухоли, %	
«+»	39% (n=7)
«-»	61% (n=11)
Гормональная терапия до появления церебральных метастазов РМЖ, %	33% (n=6)
Анти-HER-2-терапия до появления церебральных метастазов РМЖ, %	39% (n=7)
Экстракраниальные метастазы до появления церебральных метастазов РМЖ, %	56% (n=10)
Медиана времени без прогрессирования в головной мозг (мес.)	32
ER статус метастатической опухоли, %	
«+»	22% (n=4)
«-»	78% (n=14)
PR-статус метастатической опухоли, %	
«+»	22% (n=4)
«-»	78% (n=14)
HER-2-статус метастатической опухоли, %	
«+»	39% (n=7)

Продолжение таблицы 4

1	2
«—»	61% (n=11)
Лечение церебральных метастазов РМЖ, %	
Нейрохирургическое удаление	100% (n=17)
Радиохирургическое облучение	17% (n=3)
Облучение всего головного мозга	6% (n=1)
Характер поражения головного мозга, %	
Единичные	45% (n=8)
Олигометастазы	33% (n=6)
Множественные	22% (n=4)
Интраоссальный рост	6% (n=1)
Поражение мозговых оболочек	

Пациенты с HER2-положительный РМЖ имели более короткий период времени без прогрессирования в головной мозг, в сравнении с HER2-отрицательным статусом (32,1/39 месяцев). Анализ результатов морфологического исследования 22 пар опухолей показал высокий уровень конверсии рецепторного статуса (41%, n=9) (Таблица 4).

Таблица 4 - Гетерогенность первичной и метастатической церебральной опухолей

Статус HER2 опухоли		ER-статус опухоли		PR-статус опухоли	
первичной	метастатической	первичной	метастатической	первичной	метастатической
1	2	3	4	5	6
—	—	+	+	+	+
—	—	+	—	+	—
+	+	—	—	—	—
+	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
+	+	—	—	—	—
—	—	+	+	+	—
+	+	—	—	—	—
—	—	+	+	+	—
—	+	+	—	+	—
+	+	+	—	+	—
+	—	+	—	+	+
—	+	+	—	—	—

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
–	–	–	–	–	+
–	–	–	–	–	–
+	+	+	+	+	+
–	–	–	–	–	–
–	–	–	–	–	–

Потеря положительного статуса ER была отмечена в 27% (n=6), статуса PR в 23% (n=5). В одном случае (5%) наблюдалось приобретение PR+ статуса. При этом дискордантность была связана с утратой положительного статуса рецепторов двух или одного из гормонов и коррелировала с проведением адъювантной эндокринотерапии. Расхождение по статусу HER 2 выявлено в 23% (n=5) случаев. У 11% (n=2) пациенток с HER2- позитивной первичной опухолью выявлены HER2-негативные метастазы в головном мозге. В трех случаях (14%) HER2-негативного рака молочной железы определялась гиперэкспрессия HER2-фактора в церебральной метастазе. Таким образом, в половине случаев (n=9) выявлена дискордантность хотя бы по одному из показателей (ER, PR, HER2) биологической гетерогенности опухолей.

Клинический пример 4, наблюдение № 93:

Больная Н., и/б 21250/С2020 34 лет, социально адаптирована, нормостенического телосложения, сниженного питания поступила в плановом порядке в отделение нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». За три недели до госпитализации появились жалобы на интенсивную головную боль в лобной области давящего, затем пульсирующего характера, плохо купирующуюся анальгетиками, нарушение речи в виде сложности произнесения слов и составления фраз, сложность написания слов, легкую шаткость при ходьбе. В 2015 г. диагностирован РМЖ, выполнена расширенная секторальная резекция левой молочной железы (ER – 90% – 8 б., PR – 80% – 8 б., HER 2 – негативная, Ki67 – 90%). Проведены 6 курсов полихимиотерапии. Через 2 года – прогрессирование заболевания в виде метастазирования в ткань легкого. Выполнена миниторакотомия, энуклеация образования легкого с последующими многократными курсами

химиотерапии. За месяц до появления неврологической симптоматики зафиксирована стабилизация экстракраниального процесса.

При поступлении функциональный статус по шкале Карновского 70%, индекс GPA 1,5 балла, клиническая картина была представлена общемозговой гипертензионной симптоматикой, легкими интеллектуально-мнестическими нарушениями (24 балла по шкале краткого исследования психического состояния - Mini Mental State Examination – MMSE), элементами эфферентной моторной афазии, дисграфией, правосторонней рефлекторной пирамидной и псевдомозжечковой симптоматикой. По данным МР-томограмм головного мозга с внутривенным контрастным усилением на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях, в левой лобной доле визуализированы два кистозно-солидных образования, размерами 36×37×37 мм и 43×27×23 мм, с четкими неровными контурами и выраженным перифокальным отеком; на постконтрастных изображениях определяется усиление МР-сигнала от пристеночных солидных компонентов опухолей (Рисунок 25).

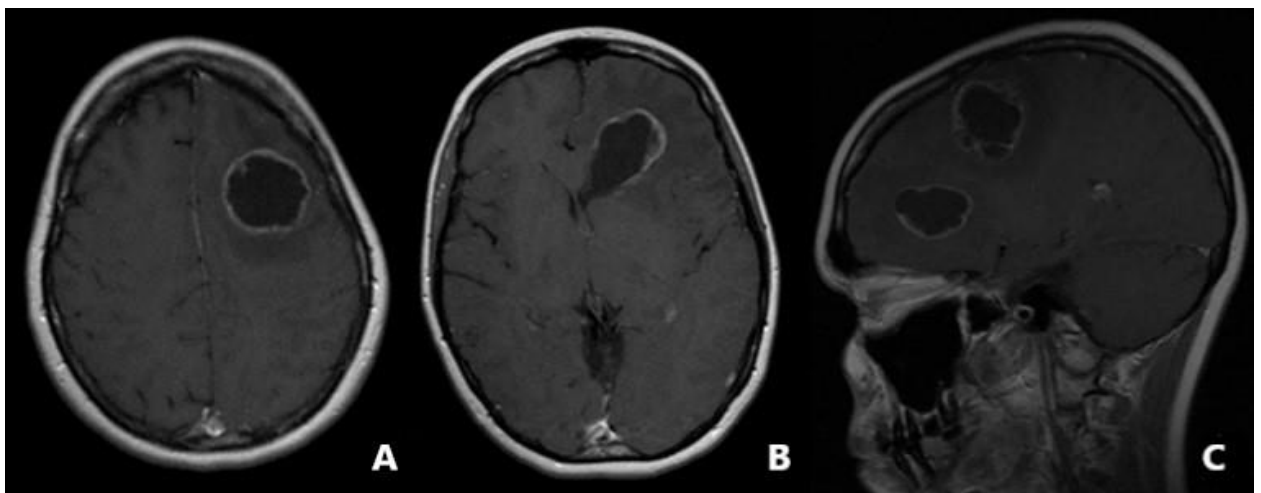


Рисунок 25 - Постконтрастные МР-изображения больной Н. в режиме T1 в аксиальной (А, В) и сагиттальной (С) проекциях (И/б 21250/С2020)

Проведено плановое нейрохирургическое вмешательство. В ходе операции после вскрытия твердой мозговой оболочки визуализирован небольшой участок опухоли, выходящий на кору головного мозга. Опухоли желтовато-серого цвета,

мягко-эластической консистенции, с четкими границами, умеренно васкуляризируются, с преобладающим кистозным компонентом в центре. Обе опухоли последовательно удалены двумя блоками с включением предполагаемой зоны инвазии. По данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга подтверждены радикальность удаления опухолей и отсутствие возможных осложнений (Рисунок 26).

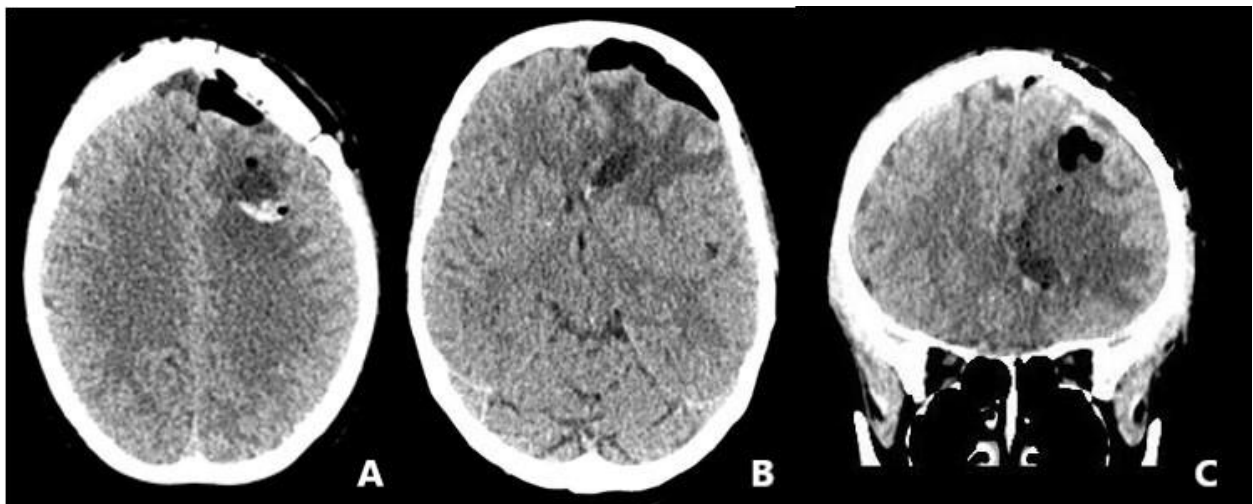


Рисунок 26 – Послеоперационные компьютерные томограммы больной Н. в аксиальной (А, В) и коронарной (С) проекциях (И/б 21250/С2020)

По данным гистологического исследования: метастаз карциномы. Иммуногистохимическое исследование: экспрессия маммаглобина и GATA3 фокальная, CK7 – тотальная, HER2 – 3+, ER – «-», PR – «-», Ki67 – 35%. Заключение: метастаз карциномы молочной железы.

Ранний послеоперационный период с отчетливой положительной динамикой в виде регресса гипертензионного синдрома, частичного регресса афатических нарушений. Пациентка выписана на 8-е сутки после операции для проведения стереотаксической лучевой терапии на послеоперационную зону, продолжения химиотерапии.

В послеоперационном периоде проведена стереотаксическая лучевая терапия на ложе удаленных опухолей и очаг в левой височной доле (Рисунок. 27).

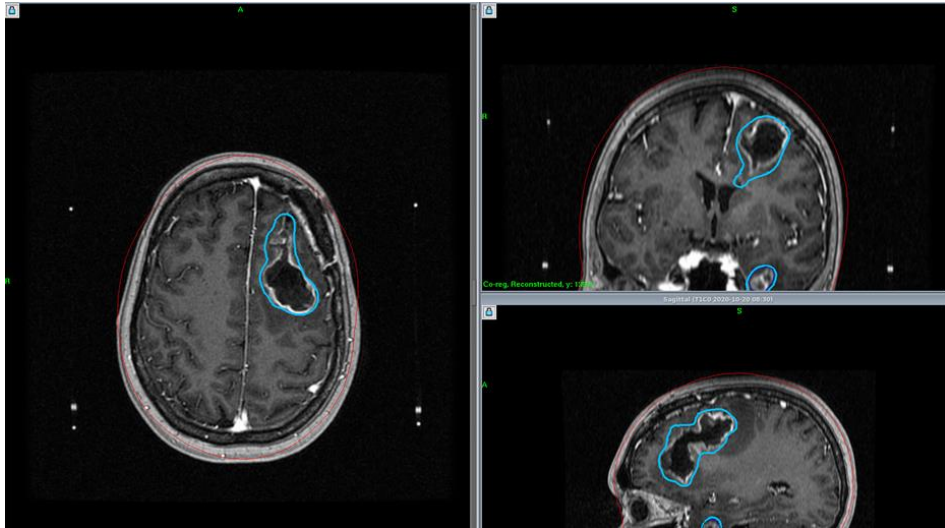


Рисунок 27 – Данные МРТ головного мозга с контрастным усилением через 2 месяца после хирургического лечения. Планирование лучевой терапии (И/б 21250/С2020)

В последующие 3 месяца отмечено нарастание общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, присоединились бульбарные расстройства. По данным контрольной МРТ головного мозга визуализирована картина локального рецидива, появление дистантных метастазов в головном мозге, а также обширная зона лептоменингеальной прогрессии над левой гемисферой большого мозга. Проведена повторная местная лучевая терапия на те же зоны и вновь выявленные очаги (Рисунок 28).

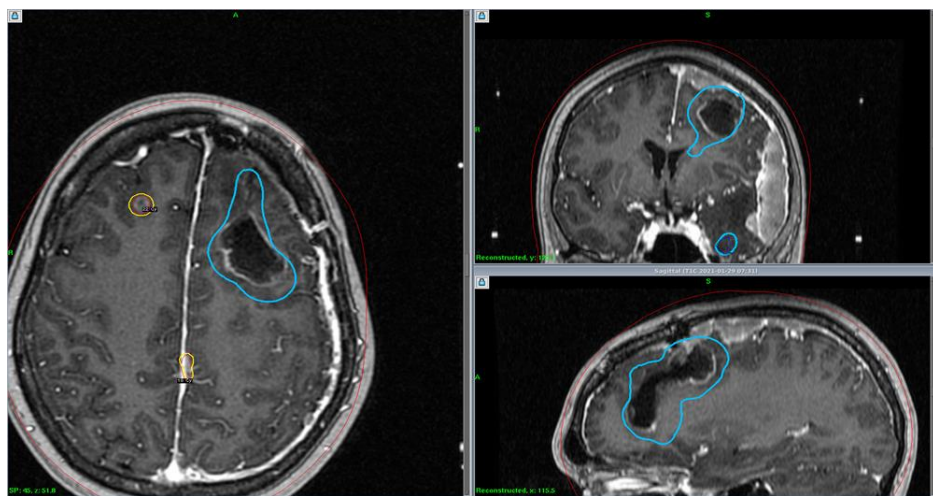


Рисунок 28 – Данные МРТ головного мозга с контрастным усилением через 4 месяца после хирургического лечения. Планирование лучевой терапии (И/б 21250/С2020)

Следующим этапом было запланировано проведение облучения всего головного мозга, однако стремительное нарастание неврологической и общесоматической симптоматики в результате интра- и экстракраниальной прогрессии основного заболевания, стали причиной смерти пациентки. Данное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай конверсии HER2 - / HR + рака молочной железы на HER2 + / HR - метастазы в головном мозге, что позволяет использовать современную анти-HER2-терапию у данной больной и дает возможность изменить прогноз заболевания.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прогноз у больных с кистозными церебральными метастазами рака молочной железы крайне неблагоприятный, медиана выживаемости без лечения составляет в среднем 1-2 месяца (Kim M. et al., 2015). После микрохирургической резекции продолжительность жизни составляет в среднем 12,7 месяцев, а при использовании радиохирургических методик - 14,85 месяцев (Ebinu J. O. et al., 2013). Гибридные методики и дифференциальный подход к лечению в наших наблюдениях позволили достичь общей выживаемости в 16,8 месяцев, при этом у пациенток в 46,6% случаев отсутствовали признаки церебрального прогрессирования.

Очевидно, что радиохирургические методики менее травматичны и позволяют эффективно облучить неоплазмы в функционально-значимых областях, риск повреждения которых в ходе микрохирургической резекции крайне высок. Такие технологии являются более безопасными для пожилых, коморбидных пациентов и больных с коагулопатиями. Основным препятствием для этого способа является объем новообразования. Так, по данным T. Jung et al. средний объем кистозных метастазов составлял 18.6 см³, варьируя от 8 до 72.3 см³ (Jung J. et al., 2014). Кроме этого, осложнения, которые возникают при облучении метастазов, коррелируют не столько с общей лучевой нагрузкой, сколько с объемом облучаемого очага относительно низкой дозой (10-12 Гр) – так называемым дозо-объемным эффектом. Найдена зависимость вероятности постлучевого некроза от объема, облученного дозой 12 Гр (V_{12}) и в результате сформулировано требование, обуславливающее значение $V_{12} < 10$ см³.

Выбор тактики лечения пациентов начинается с расчета всего объема опухоли и кистозной ее составляющей на этапе предоперационной подготовки с применением компьютерного планирования. Если объем кистозного компонента превышает 10 см³ - целесообразно проведение предварительной стереотаксической аспирации. Если такие манипуляции не могут привести к приемлемому уменьшению размеров - мы проводили микрохирургическую резекцию с

последующим облучением. Применение СРХ в самостоятельном виде или сразу после дренирования возможно в том случае, если диаметр остаточного солидного компонента ограничен 3 см (Bailleux C. et al., 2021). Наш опыт сводится к проведению локального облучения непосредственно в первые 5 дней после аспирации кисты. Это позволяет снизить риск местного рецидива и повторного вмешательства, а также уменьшить срок пребывания больного в стационаре, что особенно важно для данной группы пациентов. При увеличении этого срока увеличивается угроза повторного накопления кистозной жидкости, что, в свою очередь, сводит к минимуму предшествующее лечение или требует повторной операции (Oshima A. et al., 2017). Sadik et al. отмечают, что повторное накопление жидкости при условии одномоментного выполнения этих процедур в один день наступило в 23,9% случаев (11 из 46 кистозных метастазов) (Sadik Z. H. A. et al., 2021). С целью профилактики такого развития событий Junhui Lv et al. рекомендуют установку резервуара Оммайя (Lv J. et al., 2022). Однако вероятность возникновения инфекционных осложнений, ассоциированных с указанной имплантацией у данной когорты пациентов весьма значима, и составляет 5,5-8% (Noda R. et al., 2022), что побуждает нас ограничивать применение данной технологии. В нашем исследовании не было отмечено повторного накопления жидкости после одномоментной аспирации.

Принято считать, что хирургическое воздействие в отношении церебральных метастазов будь то аспирация или микрохирургическая резекция стимулирует развитие ЛМД. Данное состояние считается крайне неблагоприятным: при отсутствии лечения средняя продолжительность жизни составляет 4-6 недель (Trifiletti D. M. et al., 2015). На наш взгляд этот процесс следует связывать не с хирургической техникой, а с молекулярно-генетическим вариантом рака молочной железы. Наиболее частым гистологическим типом, при котором развивается ЛМД, является лобулярная карцинома - 17-28% от общего числа случаев, а внутренним биологическим ее подтипом - тройной негативный (ТН) РМЖ - до 40% среди пациентов с ЛМД и в 3,5 раза чаще представлен среди пациентов с канцероматозом мозговых оболочек, чем среди всей популяции РМЖ (Mollica L. et al., 2021). Это

обусловлено изменениями в механизме клеточной адгезии: лобулярная карцинома характеризуется мутацией гена CDH1, приводящей к потере экспрессии E-кадгерина. Из-за нарушения регуляции E-кадгерина межклеточные контакты утрачивают свою функцию и опухоль приобретает фенотип, склонный к нарушению целостности эпителия, стимулированию ангиогенеза и тканевой инвазии (Corso G. et al., 2019). Другим предполагаемым механизмом ЛМД является нарушение регуляции в работе гематоэнцефалического барьера. Исследование, проведенное Voire et al. на моделях головного мозга мышей с ЛМД показали, что взаимодействие между молекулой комплемента C3 и ее рецептором на клетках сосудистого сплетения приводило к повреждению ГЭБ и миграции компонентов плазмы в ликвор, где они начинали действовать как факторы роста опухолевых клеток (Voire A. et al., 2017). Следовательно, ЛМД стоит рассматривать не как осложнение хирургического вмешательства, а как естественное течение онкологического процесса.

Другой значимой проблемой, связанной с выбором методов лечения кистозных метастазов, является лучевой некроз. Как было упомянуто, риск развития последнего значительно возрастает при увеличении лучевой нагрузки, что делает актуальной тактику предварительной аспирации кистозной полости для уменьшения объема облучаемого очага. В противном случае, большая лучевая нагрузка на крупный метастаз может привести к образованию на месте облучаемого очага дополнительной кистозной полости как составного компонента постлучевого некроза от 0,9% в случае первичной процедуры до 33,3% в случае более чем 4-кратного облучения, что увеличит масс-эффект опухоли и нивелирует результаты проведенного ранее лечения (Alattar A.A. et al., 2018). Следует отметить, что решение облучить крупный метастаз без предварительного уменьшения объема кистозного компонента, но меньшей дозой, может не только быть неэффективным, но и оказаться стимулирующим для роста неоплазмы (Redmond K. J. et al., 2021; Park K. et al., 2021).

Рецидивы церебральных метастазов диагностированы у 50 (30,8%) женщин в возрасте от 28 до 80 лет. Средний возраст составил $52,9 \pm 12,3$ 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 IIIС 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 (неoadьювантную, адьювантную, 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 5).

Таблица 5 - Сравнительный анализ между исследуемыми группами, влияние биологического подтипа опухоли на характер первичного метастазирования в головной мозг

Группа		HR+		HR+/HER2+		HER2+		HR-/HER2-		P-value
		N	%	N	%	N	%	N	%	
1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
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	

Продолжение таблицы 5

1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
	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	

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 6).

Таблица 6 - Сравнительный анализ между исследуемыми группами, влияние метода лечения первой линии на характер рецидива

Рецидив	Метод лечения						P-value
	Хирургия		Радиохирургия		ОВГМ		
	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	

Однако в результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по характеру церебральной, лептоменингеальной прогрессии (Рисунок 29).

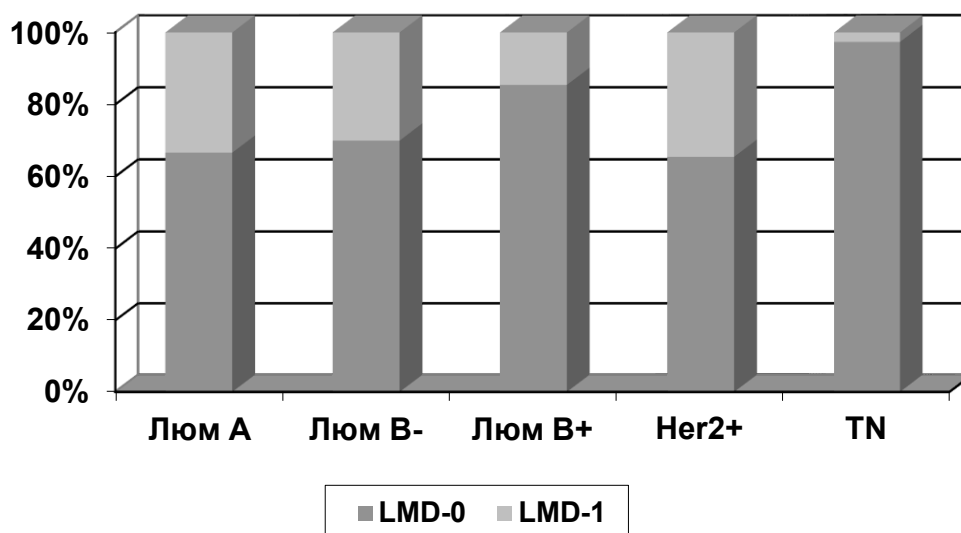


Рисунок 29 – Частота встречаемости лептоменингеального поражения в зависимости от биологического типа рака молочной железы

Канцероматоз мозговых оболочек одинаково часто встречается и в группе HR+ и в группе HR+/HER2+. Локальный вариант рецидивирования достоверно чаще ($p=0,001$) встречается в группе HR+ опухолей. Появление новых метастатических локусов или, так называемое, дистантное рецидивирование – в группе HR-/HER2- ($p=0,003$) (Рисунок 30).

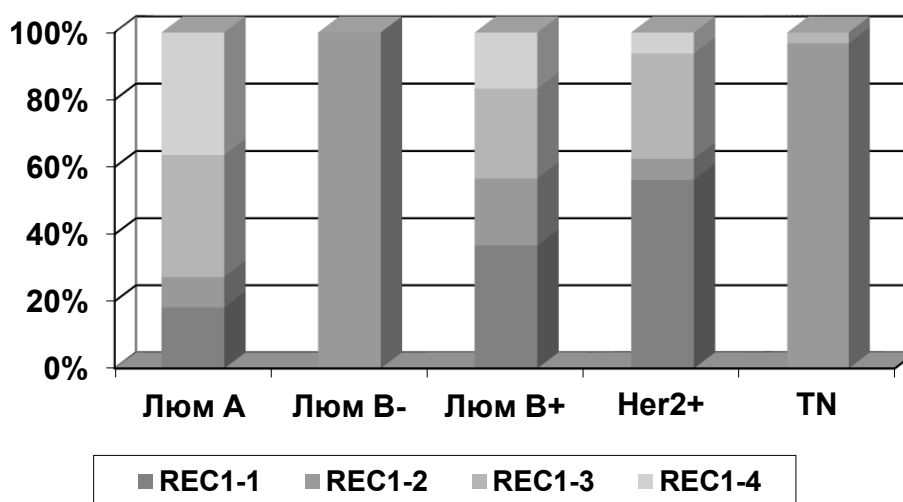


Рисунок 30 – Характер интракраниального рецидива в зависимости от биологического типа РМЖ

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 (Рисунок 31).

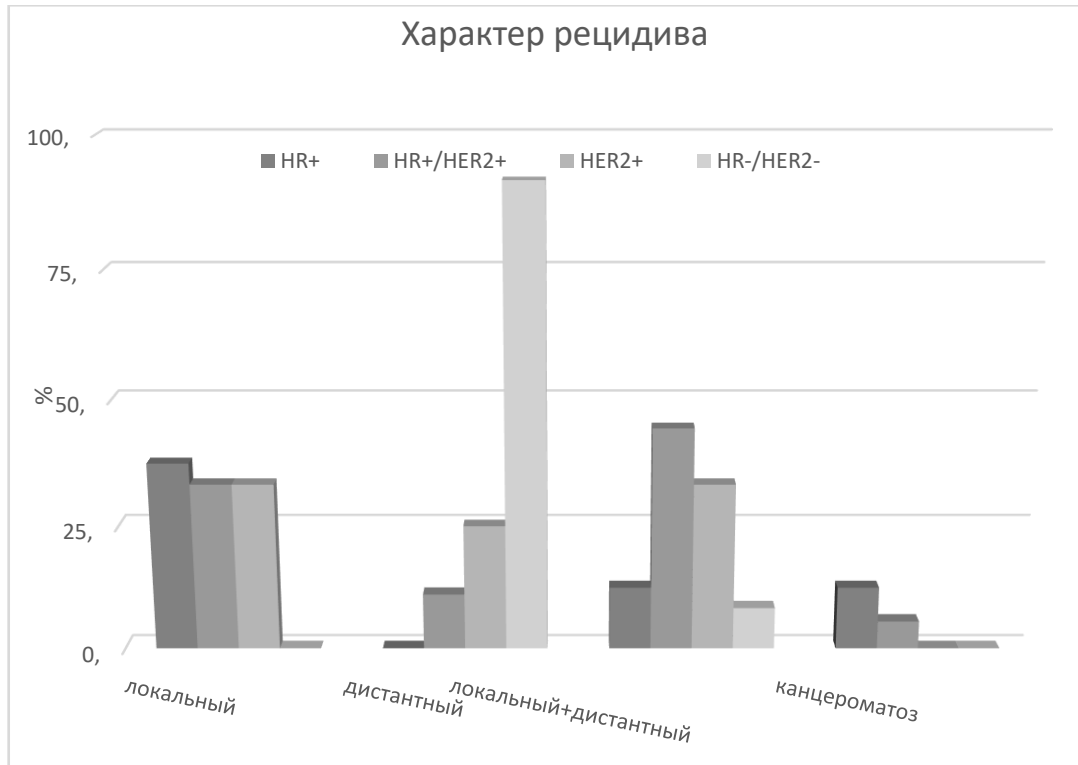


Рисунок 31 - Сравнительный анализ между исследуемыми группами по характеру рецидива

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 7).

Таблица 7 - Сравнительный анализ между исследуемыми группами
(достоверность различий при $p < 0,05$)

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*

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) (Рисунок 32).

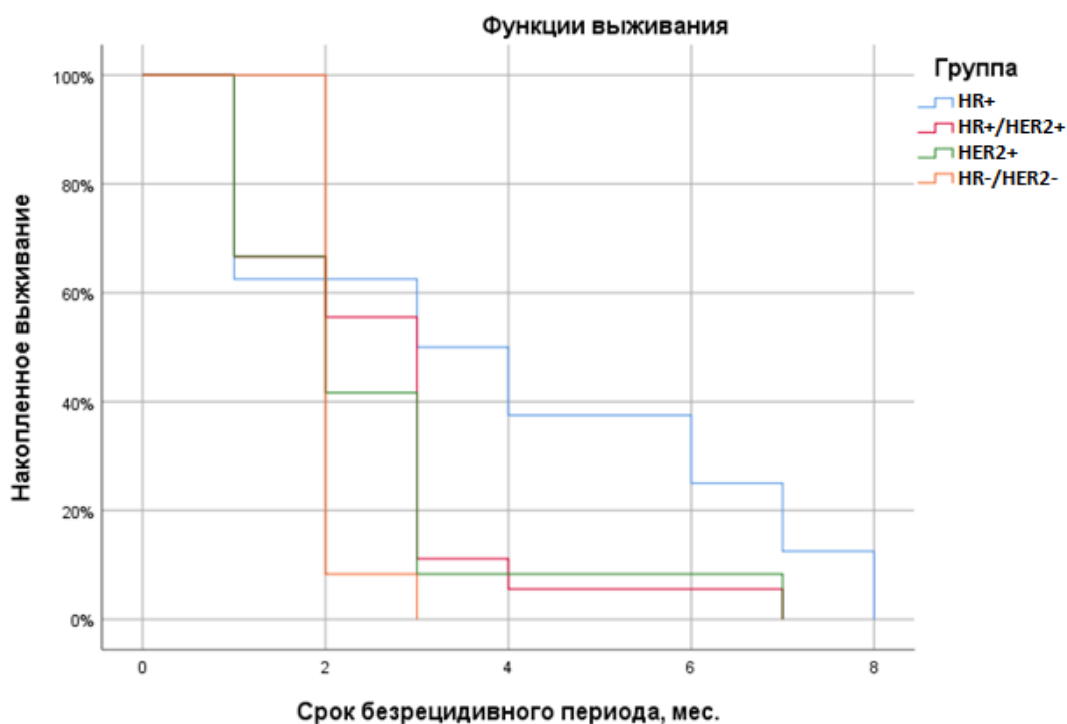


Рисунок 32 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая срок безрецидивного периода у больных с различным биологическим типом РМЖ.
Figure 2. Relapse-free survival by biological type of breast cancer

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 ОВ составила 28,5 мес (Q_1 13,25; Q_2 40,75), ОВ на сроках 6, 12 и 24 мес – 90%, 82% и 56 % соответственно. В результате сравнительного анализа между группами были получены достоверные различия по общей выживаемости. Последняя была достоверно больше в группе HER2+ РМЖ (Рисунок 33).

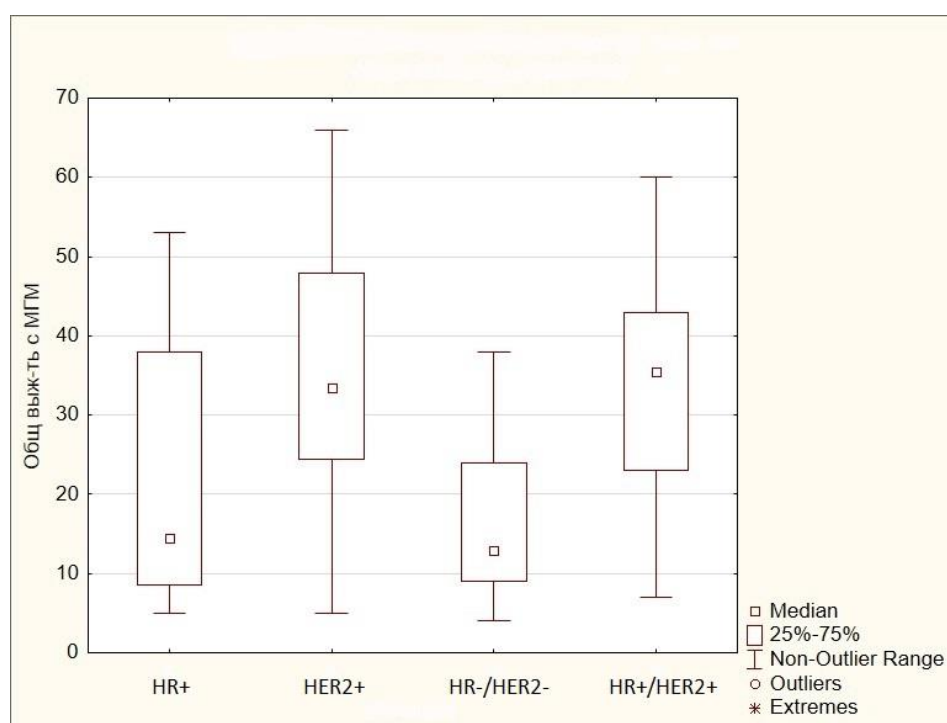


Рисунок 33 – Общая выживаемость больных с рецидивирующим церебральным поражением у больных РМЖ

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) (Рисунок 34).

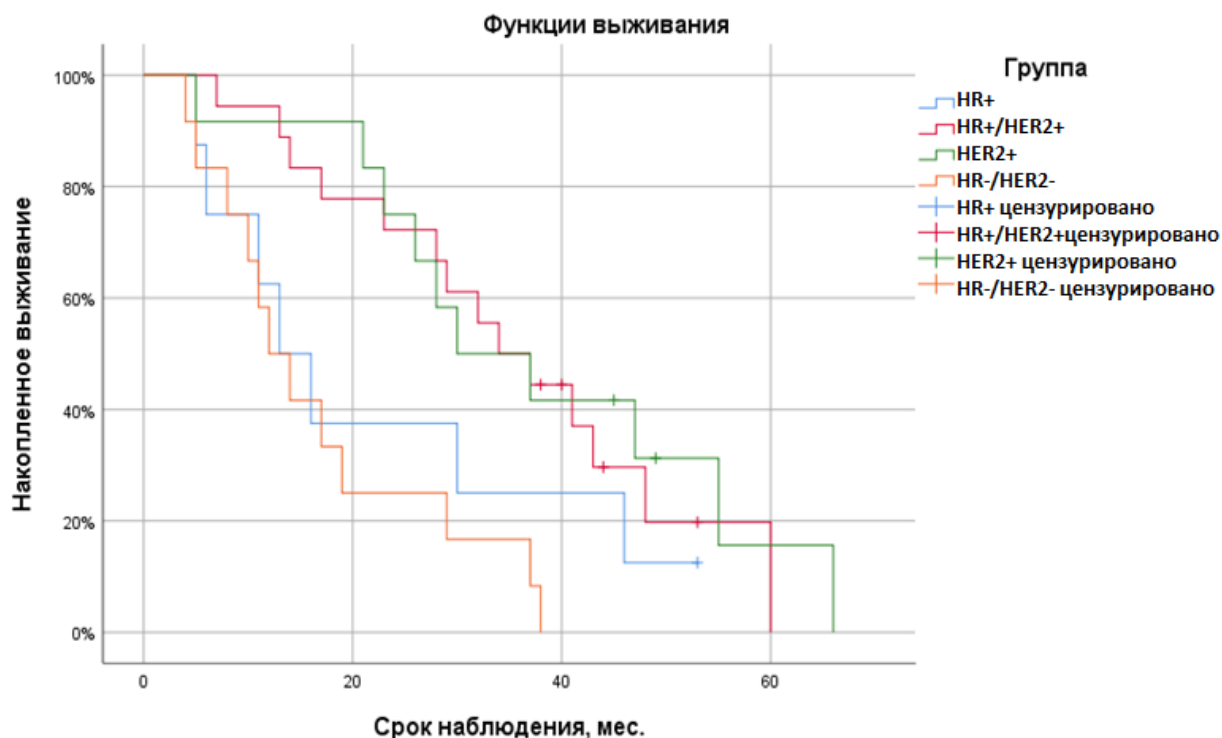


Рисунок 34 - Кривая Каплана-Мейера, характеризующая срок общей выживаемости больных с различным биологическим типом РМЖ

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 ($p = 0,03$) (Patel A. J. et al., 2010). Это было одно из самых ранних исследований, демонстрирующее высокую эффективность тотальной резекции методом «en bloc».

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 (Kamp M. A. et al., 2012, 2018; Pessina F. et al., 2016).

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% (Brown P. D. et al., 2020). Возникновение лептоменингеального карциноматоза 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 (Slamon D. J. et al., 2001; Elm'hadi C. et al., 2017).

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) (Колядина И. и соавт., 2018; Lin N. U. et al., 2008; Arslan U. Y. et al., 2011; Jung J. et al., 2018; Holzer et al., 2020). 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 тройном негативном раке молочной железы. Подтипопоспецифический 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 тройным негативным раком вероятность отдаленного рецидива в головном мозге выше (Cagney D. N. et al., 2019).

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.

Прогрессия рака молочной железы зачастую ассоциируется с изменением биологических свойств опухоли. Изменение статуса ключевых рецепторов в

опухоли (рецепторов эстрогена, прогестерона, эпидермального фактора роста человека типа 2) у пациентов с метастатическим поражением головного мозга, обусловленным раком молочной железы, активно дискутируются. Остается нерешенным вопрос о целесообразности биопсии и ретестирования биологического подтипа метастатической опухоли. Выбор химиопрепаратов основывается на исследовании молекулярно-биологических особенностей первичной опухоли. Однако в четверти случаев выявляется дискордантность церебральных метастазов и первичных опухолей, что дает возможность подобрать более эффективные режимы лекарственной терапии. Метастатическое поражение головного мозга при раке молочной железы обычно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и является актуальной клинической проблемой. Такая прогрессия основного заболевания значительно усложняет лечение, ограничивая возможности системной терапии. Выбор химиопрепаратов основывается на исследовании молекулярно-биологических особенностей первичной опухоли. Однако зачастую метастазы демонстрируют различный уровень экспрессии рецепторов, что обуславливает необходимость изменения терапевтического агента. Изучение биологической гетерогенности первичной и метастатической опухолей может изменить системные подходы к лечению у конкретного пациента. В настоящее время знания о дискордантности рецепторного статуса (ER, PR, HER2) в церебральных метастатических опухолях малочисленны, а клинические особенности отдельных биологических подтипов рака молочной железы остаются малоизученными.

Основным отличием процесса метастазирования рака молочной железы является биологический подтип опухоли, от которого в той или иной степени зависят длительность безрецидивного периода, органотропность, характер метастатического поражения.

Метастазы в головной мозг чаще всего диагностируются при HER-2 положительном и тройном негативном раке молочной железы, как наиболее агрессивных вариантах течения заболевания. Гиперэкспрессия HER-2 является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении смерти от внутрисерепной прогрессии (Albagoush S.A., Limaiem F., 2023). Роль терапевтического

агента в отношении лекарственной блокады Her-2 сигнального пути и его проникновения через гематоэнцефалический барьер – остается предметом дискуссий и исследований.

Определение рецепторного статуса не только первичной, но и метастатической опухоли, позволяют оценить гетерогенность опухолей и выработать индивидуальный плана лечения. Интерес клиницистов к данному вопросу очевиден: детальное исследование метастатической опухоли и преобразование в ней HR/HER2-статуса могут влиять на тактику целевого лечения и, как следствие, на прогноз заболевания.

Биологическая гетерогенность первичной и церебральной метастатической опухоли изучается более 10 лет. В 2017 г. М. Timmer и соавт. продемонстрировали важность ретестирования биологического подтипа при прогрессировании РМЖ в головной мозг у 24 пациенток. Первичная опухоль имела статус ER+ и PR+ в 41,6% случаев, церебральные метастазы имели гормонопозитивный статус всего в 12,5 и 16,6% случаев соответственно; у 23,6% случаев HER2-негативного РМЖ выявлены HER2-позитивные метастазы в головном мозге, что позволило использовать современную анти-HER2-терапию у данных больных (Timmer, Werner et al. 2017). В том же году были опубликованы результаты исследования, где показано, что анти-HER2 терапия, такая как лапатиниб или трастузумаб, после местного лечения имеет преимущество в отношении общей выживаемости пациентов с HER2-положительными церебральными метастазами рака молочной железы. Так же отмечено, что в отличие от трастузумаба (145 531,5 г/моль), лапатиниб имеет меньший молекулярный вес (581,1 г/моль) и может проникать через гематоэнцефалический барьер, обуславливая свою эффективность в отношении внутримозговых метастазов РМЖ (Lin N. U. et al., 2020). В нашем исследовании чаще встречалась утрата HR+ статуса, что ассоциировалось с приемом антиэстрогенной терапии. Изменения статуса HER2 носили эпизодический характер и не были связаны с проводимой анти-HER2 терапией. Причинами таких биологических изменений могут быть генетическая нестабильность опухоли, приводящая к гетерогенности опухолевого пула, а также опухолевая селекция под

действием противоопухолевого лечения и как исход — выживание наиболее агрессивных биологических клонов РМЖ. Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы (Таблица 8)

Таблица 8 - Оценка биологической гетерогенности первичной и церебральной метастатической опухолей при раке молочной железы

Автор, ссылка	Год	Число больных	Уровень дискордантности между первичной и церебральной метастатической опухолью, %		
			ER	PR	HER2
C. Bachmann и соавт. [Bachmann, 2013]	2013	107	18,4	28,6	18,0
Qi. Shen и соавт. [Shen, 2015]	2015	140	28,0	20,0	3,0
C. Joubert и соавт. [Joubert, 2016]	2016	44	25,0	13,6	13,6
J. Jung и соавт. [Jung, 2018]	2017	21	9,5	38,1	23,8
A.F.C. Hulsbergen и соавт. [Hulsbergen, 2020]	2020	219	16,7	25,2	10,4
J.-Y. Kao и соавт. [Kao, 2021]	2020	185	18,6	30,6	16,0
R. Kotecha и соавт. [Kotecha, 2021]	2021	1373	17,0	23,0	12,0

Таким образом, гетерогенность опухолей не только возможна, но и реализуется у значимого числа больных метастатическим раком молочной железы, что обуславливает необходимость смены целевого терапевтического агента для улучшения результатов лечения.

Немаловажно, что ИГХ исследование метастатической опухоли может быть весьма актуальным с точки зрения полинеоплазии как ассоциированной с известными генетическими мутациями, которые могут носить не только наследственный, но и спонтанный характер, обусловленный широко известными генетическими дефектами. При анализе данных, полученных за последние

десятилетия, среди первично-множественных злокачественных новообразований наиболее распространен рак молочной железы в сочетании с другими злокачественными новообразованиями (вторая молочная железа, тело матки, яичники, желудок, толстая кишка, кожа). Среди всех видов полинеоплазий у женщин, особого внимания заслуживают первично-множественные опухоли репродуктивной системы, такие полинеоплазии являются гормонозависимыми. В современной литературе существует устойчивое представление о синхронном развитии гормонозависимых полинеоплазий, однако их диагностика зачастую весьма интервальна, что связано с разным темпом роста и началом клинических проявлений отдельных опухолей. Вышеизложенное подтверждает необходимость морфологического исследования метастатических опухолей с целью минимизации риска терапевтических ошибок.

Кроме этого, следует отметить, что стереотаксическая лучевая терапия, получившая в последние годы широкое применение в отношении метастатического поражения головного мозга, позволяет добиться удовлетворительных результатов в отношении локального контроля, однако нивелирует шансы на возможное проведение таргетной терапии у значительной доли пациенток ввиду отсутствия материала для морфологического исследования.

Сопроводительная симптоматическая терапия кортикостероидами на этапе хирургической резекции церебрального метастаза позволяет снизить дозы и уменьшить длительность приема глюкокортикостероидов (ГКС) по сравнению с теми же показателями при проведении лучевой терапии (Рисунок 35), (Рисунок 36).

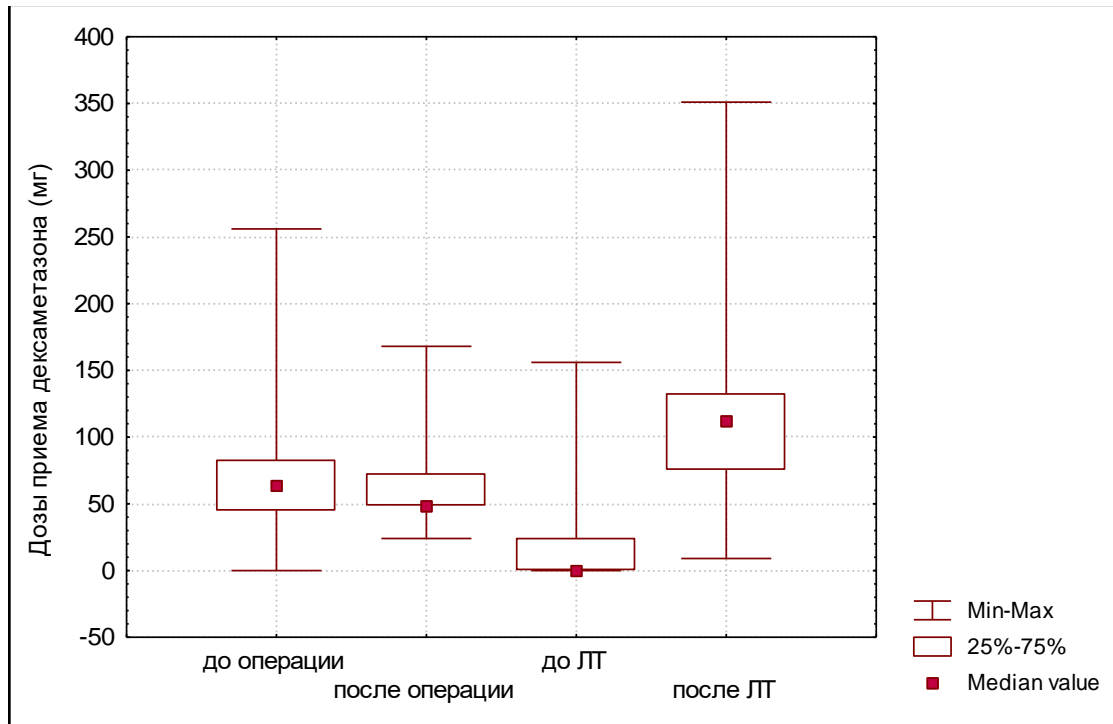


Рисунок 35 – Сравнение дозы (мг) дексаметазона, применяемого в процессе хирургического и радиохирургического лечения

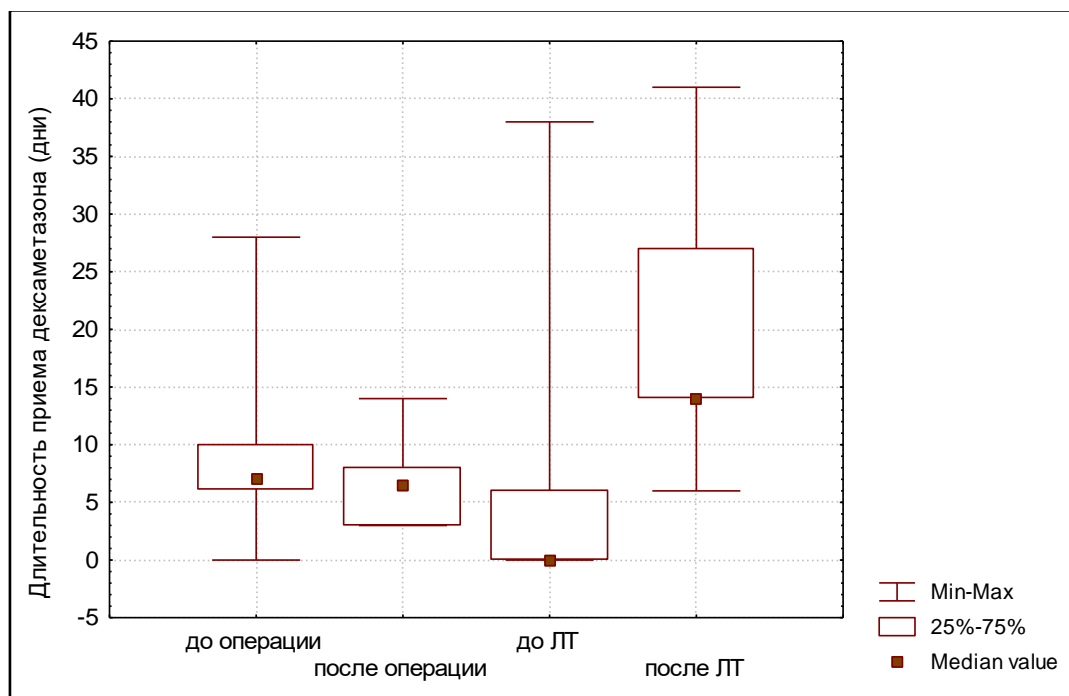


Рисунок 36 – Сравнение длительности (дни) приема дексаметазона в процессе хирургического и радиохирургического лечения

Несомненно, возможность быстрой отмены и назначение поддерживающих доз ГКС в конечном итоге будут влиять на качество жизни больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатический рак молочной железы является высоко гетерогенным заболеванием, его лечение является сложной мультидисциплинарной проблемой, включающей не только обеспечение локального контроля за счет современных методов местного воздействия, но и адекватную терапевтическую поддержку, основанную на скрупулёзном изучении молекулярно-биологических особенностей метастатической и первичной опухоли.

На этой стадии болезни уже невозможно говорить о каком-либо излечении, а продление сроков ремиссии весьма ограничено и часто носит формальный (несколько недель) характер. Прежде всего это обусловлено тем, что речь идет не о самостоятельной, обладающей оригинальным патогенетическим механизмом нозологической форме, а о неотъемлемой части системного заболевания. В таких условиях все лечебные мероприятия мультидисциплинарной команды должны быть направлены на обеспечение приемлемого качества жизни пациента в условиях высокой автономности и минимизации фармакологической агрессии. Иными словами, любые как хирургические, так и терапевтические мероприятия должны обеспечить больному купирование тягостных симптомов в условиях минимального нахождения в медицинском учреждении. Такой подход обеспечивается персонализированной, пациент-ориентированной терапией. Эффективность проведенного лечения обуславливается не только оптимальным выбором различных терапевтических опций: резекция опухоли, стереотаксическая лучевая терапия (SRS) или облучение всего мозга, но и комбинацией таковых с учетом биологических характеристик самого неоклассического процесса, а также индивидуальных особенностей конкретного больного. Вышеизложенная парадигма послужила базисом для проведения когортного проспективного научно-клинического исследования, направленного на изучение результатов лечения метастатического поражения головного мозга в зависимости от характера его поражения, молекулярно-генетических особенностей опухолевого узла и их влияния на течение церебрального поражения.

В итоге научного поиска подтверждено, что для пациенток с ограниченным числом внутричерепных поражений, вызывающих выраженную неврологическую симптоматику — особенно в виде эпилептических приступов — хирургическое удаление в настоящее время является методом выбора. При этом применение MIS технологий является наиболее предпочтительным решением.

Не менее очевидны показания, результаты и проблемы использования SRS в наблюдениях с церебральными метастазами рака молочной железы. Следует отметить, что в последнее время комбинирование традиционных хирургических методик с высокоэнергетическим воздействием на очаг поражения позволяет увеличить сроки ремиссии. В таких случаях мы получили схожие с литературными данными результаты лечения.

Несмотря на очевидные успехи общей онкологии в лечении диссеминированного церебрального поражения, вопрос о лечении кистозных метастазов остается открытым ввиду ограниченности сроков безрецидивного поражения. Для улучшения результатов лечения таких пациенток в ходе исследования была разработана и внедрена в клиническую практику дифференцированная тактика хирургического лечения с применением компьютерного моделирования и гибридных хирургических технологий, позволяющая провести лечение больных с минимальными рисками послеоперационных осложнений и максимально возможным локальным контролем.

Достоинными внимания оказались результаты сравнительного анализа иммуногистохимических характеристик первичной и метастатической опухолей, указавшие на их статистически значимую дискордантность. Этот факт имеет не только чисто научно-теоретическое значение, как демонстрация значимой генетической гетерогенности и нестабильности, но и сугубо практическое значение. Интерес клиницистов к данному вопросу очевиден: детальное исследование метастатической опухоли и преобразование в ней HR/HER2-статуса могут влиять на тактику целевого лечения, открывая новые терапевтические коридоры для таких пациентов, и, как следствие, улучшая прогноз заболевания. Данные сентенции могут служить поводом для ретестирования метастазов даже в случаях

дальнейшего лечения методиками SRS. Последнее приобретает особое значение в случае с метакронными полинеоплазиями. Общеизвестно, что в группе первично-множественных опухолей у женщин, особого внимания заслуживают гормонозависимые новообразования репродуктивной системы. Несмотря на то, что в современной литературе существует устойчивое представление об их синхронном развитии, различные темпы роста и особенности дебюта клинических проявлений обуславливают результирующую диагностику с весьма несимметричными интервалами, что имитирует метакронный характер поражения и маскирует полинеопластическую сущность заболевания. Вышеизложенное подтверждает необходимость морфологического исследования метастатических опухолей с целью минимизации риска терапевтических ошибок.

Противники такого подхода мотивируют свой отказ от инвазивной биопсии высокой вероятностью развития лептоменингеальной диссеминации. В нашем исследовании продемонстрировано, что данное осложнение — по крайней мере в случаях с раком молочной железы — связано не столько с характером использованной хирургической технологии, сколько с индивидуальными особенностями системного злокачественного неопластического процесса.

В итоге следует отметить, что все еще высокие риски местного рецидива церебральных метастазов диктуют необходимость использования более агрессивного локального воздействия с применением гибридных технологий, с одной стороны и усиления подтипспецифического системного воздействия - с другой.

ВЫВОДЫ

1. Первичная хирургическая резекция церебральных метастазов рака молочной железы обеспечивает средние показатели безрецидивного периода и общей выживаемости в 1,3 и 16,8 месяцев соответственно. Проведение стереотаксического радиохирургического лечения на зону резекции достоверно увеличивает эти показатели до 5,6 и 35,5 месяцев ($p < 0,05$).

2. Применение гибридных хирургических технологий у больных с кистозными церебральными метастазами рака молочной железы позволяет достичь медианы общей выживаемости 22,7 (Q_1 23,9; Q_3 31,4) месяцев и улучшить качество жизни в раннем послеоперационном периоде на основании шкал ECOG с 2 до 1 балла и шкалы Карновского с 70 % до 80% ($p < 0,05$).

3. Морфологическое исследование церебральной метастатической опухоли при раке молочной железы демонстрирует конверсию рецепторного статуса в 41% случаев. Чаще других определена утрата HR+ статуса: ER в 27% случаев, PR в 23% случаев, приобретение HER2+ в 14% случаев, утрата HER2+ в 11% случаев.

4. Разные биологические подтипы РМЖ демонстрируют достоверно значимые отличия в характере рецидива интракраниального метастатического поражения. Локальный вариант рецидивирования достоверно чаще ($p=0,001$) встречается среди опухолей с гиперэкспрессией рецептора второго эпидермального человеческого фактора роста (HER2). Появление новых метастатических локусов или, так называемое, дистантное рецидивирование – в группе тройного негативного рака молочной железы (HR-/HER2-) ($p=0,003$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Частота дискордантности рецепторного статуса в первичной и метастатической опухоли, а также вероятность метахронной полинеоплазии диктует необходимость проведения морфологического ретестирования церебральных метастазов РМЖ.

При планировании вида, объема и характера локального контроля необходимо учитывать молекулярно-генетические особенности рака.

Одномоментная хирургическая резекция нескольких метастатических очагов увеличивает сроки автономности пациентов с ограниченным (1-3) числом церебральных метастазов рака молочной железы у пациентов, с контролируемым первичным заболеванием.

В случае с кистозными церебральными метастазами необходимо применять гибридные хирургические технологии в виде стереотаксической аспирации, стереотаксической ЛТ и открытой хирургии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдураимов, А. Диагностика метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы / А. Абдураимов, П. Кучук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 6. – С. 7-11.
2. Возможности хирургического лечения при диссеминированном раке молочной железы / А.А. Божок, В.Ф. Семиглазов, Н.А. Климов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59.
3. Гайдар, Б. В. Лечебная тактика при раке почки с метастатическим поражением центральной нервной системы / Б. В. Гайдар, Ю. А. Щербук // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6. – С. 172 – 177.
4. Зюзюкина, А.В. Молекулярно-биологическая характеристика опухолей и результаты лечения рака молочной железы у мужчин / А.В. Зюзюкина, Е.В. Слепов, Ю.С. Винник, Р.А. Зуков // Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 5.
5. Каприн, А. Злокачественные заболевания в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А. Каприн, В. Старинский, Г. Петрова. – М.: МНИОИ им. ПА Герцена-филиал ФГБУ «ФМИЦ им. ПА Герцена» Минздрава России. – 2015. – С. 4-13.
6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – 2022. – 252 с.
7. Кариев, М.Х. Метастатические опухоли головного мозга при раке молочной железы: методические рекомендации / М.Х. Кариев, Н.М. Маджидов. – Ташкент, 1994. - 14 с.
8. Клинико-прогностическое значение иммуногистохимических маркеров рака молочной железы в метастазах в головной мозг / Н.В. Лобанова, Г.Л. Кобяков, Л.В. Шишкина [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – Т. 4. – С. 11-17.

9. Летьгин, В. Опухоли молочных желез у мужчин / В. Летьгин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2006. – № 2. – С. 13-20.
10. Летьгин, В. Оценка распространенности и современные подходы к раннему выявлению и комплексному лечению внутричерепных метастазов рака молочной железы / В. Летьгин, К. Шуваев // Материалы XI Российского онкологического конгресса. – 2007. – С. 49-51.
11. Мерабишвили, В. Эпидемиология и выживаемость мужчин-больных раком молочной железы / В. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 245-252.
12. Метастатический рак мозга / И.С. Бабчин, И.П. Бабчина, В.Р. Калкун. – Медицина. Ленингр. отд-ние, 1974.
13. Насхлеташвили, Д. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных с метастатическими опухолями головного мозга: практические рекомендации RUSSCO / Д. Насхлеташвили. – М.: ФГБУ РОНЦ им. НН Блохина РАМН. – 2013. – С. 78-94.
14. Николаев, К.С. Рак молочной железы у мужчин (обзор литературы) / К.С. Николаев, В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов // Современная онкология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 31-37.
15. Опыт хирургического лечения церебральных метастазов опухолей органов женской репродуктивной системы: анализ 37 случаев / Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, А.Х. Бекашев [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85(1). – С. 5667.
16. Плотникова, В.Е. Факторы риска метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы / В.Е. Плотникова, С.В. Григоров. // Актуальные проблемы медицины. – 2013. – Т. 11, № 154. – С. 84-89.
17. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М. Стенина, Л. Жукова, И. Королева [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3-S2. – С. 105-133.

18. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастазов солидных опухолей в головном мозге / Д.Р. Асхлеташвили, А.Х. Бекашев, Т.Н. Борисова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3S2. – С. 93-104.
19. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы / И. Колядина, Ю. Андреева, Г. Франк [и др.] // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 6. – С. 62-67.
20. Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге / Т.Ю. Семиглазова, С.Н. Керимова, В.В. Клименко [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. . – 2021. – Т. №1 (17). – С. 27-34.
21. Сарибекян, Э.К. Эпидемиология отечной и узловой форм рака молочной железы / Э.К. Сарибекян, Д.Д. Пак, М.В. Ермощенко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – Т. №5 (60). – С. 15-21.
22. Серова, Н.К. Застойный диск зрительного нерва как признак внутричерепной гипертензии / Н.К. Серова // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138(4). – С. 8793.
23. Улитин, А. Ю. Метастатические опухоли головного мозга / А. Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, Б.И. Сафаров, Д.Е. Мацко. – СПб: ФГУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2010. – 384 с.
24. Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием / Е. В. Прозоренко, А. Х. Бекашев, В. А. Алёшин [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. №1. – С. 8-14.
25. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В. Мерабишвили, В. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 375-384.
26. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors / Т. Korytko, Т. Radivoyevitch, V. Colussi [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2006. – Vol. 64, № 2. – P. 419-424.

27. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain / R. A. Patchell, P. A. Tibbs, J. W. Walsh [et al.] // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322, № 8. – P. 494-500.
28. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis / A. H. Mintz, J. Kestle, M. P. Rathbone [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 78, № 7. – P. 1470-1476.
29. Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis? / N. H. Alieldin, O. M. Abo-Elazm, D. Bilal [et al.] // *J Egypt Natl Canc Inst.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 23-30.
30. Albagoush, S. A. HER2 / S. A. Albagoush, F. Limaiem // *StatPearls.* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
31. Al-Shamy? G. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery / G. Al-Shamy, R. Sawaya // *J Neurooncol.* – 2009. – Vol. 92, № 3. – P. 275-282.
32. Alternative treatment of stereotactic cyst aspiration and radiosurgery for cystic brain metastases / T. Y. Jung, I. Y. Kim, S. Jung [et al.] // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2014. – Vol. 92, № 4. – P. 234-241.
33. Aoyama, H. Radiation therapy for brain metastases in breast cancer patients / H. Aoyama // *Breast Cancer.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 244-251.
34. Bailleux, C. Treatment strategies for breast cancer brain metastases / C. Bailleux, L. Eberst, T. Bachelot // *Br J Cancer.* – 2021. – Vol. 124, № 1. – P. 142-155.
35. Barth? A. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases / A. Barth, L. A. Wanek, D. L. Morton // *J Am Coll Surg.* – 1995. – Vol. 181, № 3. – P. 193-201.
36. Bentson, J. R. Diagnostic imaging in clinical cancer management: brain metastases / J. R. Bentson, R. J. Steckel, A. R. Kagan // *Invest Radiol.* – 1988. – Vol. 23, № 5. – P. 335-41.
37. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival / Y. S. Yap, G. H. Cornelio, B. C. Devi [et al.] // *Br J Cancer.* – 2012. – Vol. 107, № 7. – P. 1075-1082.

38. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study / A. M. Martin, D. N. Cagney, P. J. Catalano [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3, № 8. – P. 1069-1077.
39. Brandt, J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study / J. Brandt, J. P. Garne, I. Tengrup, J. Manjer // *World J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 33.
40. Breast brain metastases are associated with increased risk of leptomeningeal disease after stereotactic radiosurgery: a systematic review and meta-analysis / D. A. Brown, V. M. Lu, B. T. Himes [et al.] // *Clin Exp Metastasis.* – 2020. – Vol. 37, № 2. – P. 341-352.
41. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives / I. Witzel, L. Oliveira-Ferrer, K. Pantel [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 8.
42. Breast cancer statistics, 2019 / C.E. DeSantis, J. Ma, M.M. Gaudet [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2019. – Vol. 69, № 6. – P. 438-451.
43. Breast cancer subtype and intracranial recurrence patterns after brain-directed radiation for brain metastases / D. N. Cagney, N. Lamba, S. Montoya [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 176, № 1. – P. 171-179.
44. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases / U. Y. Arslan, B. Oksuzoglu, S. Aksoy [et al.] // *Breast.* – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 562-567.
45. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study / Q. Wu, J. Li, S. Zhu [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 17. – P. 27990-27996.
46. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group / B. Lauby-Secretan, C. Scoccianti, D. Loomis [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372, № 24. – P. 2353-2358.
47. Case Report: Clinical and Procedural Implications of Ommaya Reservoir Implantation in Cystic Brain Metastases Followed by Radiosurgery Treatment / J. Lv, Z. Wu, K. Wang [et al.] // *Front Surg.* – 2022. – Vol. 9. – P. 901674.

48. Case Report: Metastatic breast cancer to the gallbladder / G. Missori, F. Serra, G. Prestigiaco [et al.] // *F1000Res.* – 2020. – Vol. 9. – P. 343.
49. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER / A. M. Brufsky, M. Mayer, H. S. Rugo [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, № 14. – P. 4834-4843.
50. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma / J. C. Bendell, S. M. Domchek, H. J. Burstein [et al.] // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97, № 12. – P. 2972-2977.
51. Characteristics and treatments of large cystic brain metastasis: radiosurgery and stereotactic aspiration / M. Kim, S. Cheok, L. K. Chung [et al.] // *Brain Tumor Res Treat.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 1-7.
52. Chen, W. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis / W. Chen, A. D. Hoffmann, H. Liu, X. Liu // *NPJ Precis Oncol.* – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. 4.
53. Chi, A. Treatment of brain metastasis from lung cancer / A. Chi, R. Komaki // *Cancers (Basel).* – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 2100-2137.
54. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer A./ Prat, E. Pineda, B. Adamo [et al.] // *Breast.* – 2015. – Vol. 24 Suppl 2. – P. 26-35.
55. Clinical manifestations and location of brain metastases as prognostic markers / B. Cacho-Díaz, N. A. Lorenzana-Mendoza, J. D. Chávez-Hernandez [et al.] // *Curr Probl Cancer.* – 2019. – Vol. 43, № 4. – P. 312-323.
56. Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma / Y. Harada, N. Nonomura, M. Kondo [et al.] // *Eur Urol.* – 1999. – Vol. 36, № 3. – P. 230-235.
57. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67 immunohistochemical expression of distant metastatic lesions in patients with metastatic breast cancer / H. Inari, N. Suganuma, K. Kawachi [et al.] // *Breast Cancer.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 748-755.
58. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial

(BIG 1-01) / B. C. Pestalozzi, E. Holmes, E. de Azambuja [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 244-248.

59. Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis / A. Boire, Y. Zou, J. Shieh // *Cell.* – 2017. – Vol. 168, № 6. – P. 1101-1113.

60. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling / J. C. Flickinger, D. Kondziolka, B. E. Pollock // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1997. – Vol. 38, № 3. – P. 485-490.

61. Corso, G. Clinical implication of E-cadherin deficiency in lobular breast cancer / G. Corso, G. Pravettoni, V. Galimberti, P. Veronesi // *Breast Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 173, № 3. – P. 751-752.

62. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 / M. Arnold, E. Morgan, H. Rungay [et al.] // *Breast.* – 2022. – Vol. 66. – P. 15-23.

63. Cystic Formation After Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastasis / A. A. Alattar, K. Carroll, B. R. Hirshman // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 114. – P. 719-728.

64. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO) / R. Soffietti, U. Abacioglu, B. Baumert [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 162-174.

65. Discordance and Conversion Rates of Progesterone-, Estrogen-, and HER2/neu-Receptor Status in Primary Breast Cancer and Brain Metastasis Mainly Triggered by Hormone Therapy / M. Timmer, J. M. Werner, G. Röhn [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 4859-4865.

66. Discordances in ER, PR, and HER2 between primary breast cancer and brain metastasis / J. Jung, S. H. Lee, M. Park [et al.] // *J Neurooncol.* – 2018. – Vol. 137, № 2. – P. 295-302.

67. Dural metastases / F. Laigle-Donadey, S. Taillibert, K. Mokhtari [et al.] // *J Neurooncol.* – 2005. – Vol. 75, № 1. – P. 57-61.

68. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized

Clinical Trial / P. D. Brown, K. Jaeckle, K. V. Ballman [et al.] // *Jama*. – 2016. – Vol. 316, № 4. – P. 401-409.

69. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases / P. W. Sperduto, N. Kased, D. Roberge [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 2111-2117.

70. Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors / Y. Guo, X. Ji, J. Liu [et al.] // *Mol Cancer*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 39.

71. Engineering the pre-metastatic niche / B. A. Aguado, G. G. Bushnell, S. S. Rao [et al.] // *Nat Biomed Eng*. – 2017. – Vol. 1.

72. Epidemiological and sociodemographic transitions of female breast cancer incidence, death, case fatality and DALYs in 21 world regions and globally, from 1990 to 2017: An Age-Period-Cohort Analysis / S. Mubarik, Y. Yu, F. Wang [et al.] // *J Adv Res*. – 2022. – Vol. 37. – P. 185-196.

73. Epidemiology, clinical outcomes, and unmet needs of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: A systematic literature review / V. Müller, R. Bartsch, N. U. Lin [et al.] // *Cancer Treat Rev*. – 2023. – Vol. 115. – P. 102527.

74. Estrogen/progesterone receptor and HER2 discordance between primary tumor and brain metastases in breast cancer and its effect on treatment and survival / P. W. Sperduto, S. Mesko, J. Li [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 1359-1367.

75. Evolving management of HER2+ breast cancer brain metastases and leptomeningeal disease / M. N. Mills, W. King, A. Soyano [et al.] // *J Neurooncol*. – 2022. – Vol. 157, № 2. – P. 249-269.

76. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer / D. N. Church, R. Modgil, S. Guglani // *Am J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 250-254.

77. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis / S. Y. Jung, M. Rosenzweig, S. M. Sereika [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 103-112.

78. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis / A. J. Patel, D. Suki, M. A. Hatiboglu [et al.] // *J Neurosurg.* – 2010. – Vol. 113, № 2. – P. 181-189.
79. Fractionated Gamma Knife radiosurgery after cyst aspiration for large cystic brain metastases: case series and literature review / R. Noda, A. Akabane, M. Kawashima [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2022. – T. 45, № 5. – C. 3457-3465.
80. Gamma knife radiosurgery for the treatment of cystic cerebral metastases / J. O. Ebinu, S. Lwu, E. Monsalves [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 85, № 3. – P. 667-671.
81. Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer / H. C. Pan, J. Sheehan, M. Stroila [et al.] // *J Neurosurg.* – 2005. – Vol. 102 Suppl. – P. 128-133.
82. Ganz, J. C. Changing the gamma knife / J. C. Ganz // *Prog Brain Res.* – 2014. – Vol. 215. – P. 117-125.
83. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.
84. Griebel, R. Handbook of Neurosurgery. Sixth Edition. 2006. By Mark S. Greenberg. Published by Thieme. 1016 pages. Price C\$96 / R. Griebel // *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* – 2006. – Vol. 33. – P. 335-335.
85. Hall, W. A. Long-term survival with metastatic cancer to the brain / W. A. Hall, H. R. Djalilian, E. S. Nussbaum, K. H. Cho // *Med Oncol.* – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 279-286.
86. Hamilton, A. M. Cranial irradiation increases tumor growth in experimental breast cancer brain metastasis / A. M. Hamilton, S. M. Wong, E. Wong, P. J. Foster // *NMR Biomed.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. e3907.
87. Hatiboglu, M. A. Treatment of high numbers of brain metastases with Gamma Knife radiosurgery: a review / M.A. Hatiboglu, S. Tuzgen, K. Akdur, E.L. Chang // *Acta Neurochir (Wien).* – 2016. – Vol. 158, № 4. – P. 625-634.

88. Holzer, I. Receptor Discordance of Metastatic Breast Cancer Depending on the Molecular Subtype / I. Holzer, A. Farr, Y. Tan // *Breast Care (Basel)*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. 648-654.
89. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort / A. Darlix, G. Louvel, J. Fraisse [et al.] // *Br J Cancer*. – 2019. – Vol. 121, № 12. – P. 991-1000.
90. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / A. J. Patel, D. Suki, M. A. Hatiboglu [et al.] // *J Neurosurg*. – 2015. – Vol. 122, № 5. – P. 1132-1143.
91. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W. J. Gradishar, B. O. Anderson, R. Balassanian [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 324-354.
92. Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: a systematic review of current evidence on diagnosis, treatment and prognosis / L. Mollica, C. Leli, S. Puglisi [et al.] // *Drugs Context*. – 2021. – Vol. 10.
93. Leptomeningeal carcinomatosis as the primary presentation of relapse in breast cancer / K. Sacco, A. Muhammad, W. Saleem [et al.] // *Oncol Lett*. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 779-782.
94. Leptomeningeal disease following stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer / D. M. Trifiletti, K. D. Romano, Z. Xu [et al.] // *J Neurooncol*. – 2015. – Vol. 124, № 3. – P. 421-427.
95. Lin, N. U. Brain metastases: the HER2 paradigm / N. U. Lin, E. P. Winer // *Clin Cancer Res*. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 1648-1655.
96. Lin? N. U. CNS metastases in breast cancer / N. U. Lin, J. R. Bellon, E. P. Winer // *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol. 22, № 17. – P. 3608-3617.
97. Linear accelerator-based radiosurgery is associated with lower incidence of radionecrosis compared with gamma knife for treatment of multiple brain metastases / N. T. Sebastian, C. Glenn, R. Hughes [et al.] // *Radiother Oncol*. – 2020. – Vol. 147. – P. 136-143.

98. Liu, N. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis / N. Liu, K. J. Johnson, C. X. Ma // *Clin Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 997-1002.
99. Liu, Y. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche / Y. Liu, X. Cao // *Cancer Cell*. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 668-681.
100. Management approach for recurrent brain metastases following upfront radiosurgery may affect risk of subsequent radiation necrosis / A. Rae, D. Gorovets, P. Rava [et al.] // *Adv Radiat Oncol*. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 294-299.
101. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: from diagnosis to treatment / C. Elm'hadi, Z. Es Sbai, M. Reda Khmamouche [et al.] // *Rev Neurol*. – 2017. – Vol. 64, № 7. – P. 319-324.
102. Metastasis of breast cancer cells to the bone, lung, and lymph nodes promotes resistance to ionizing radiation / T. Hara, M. Iwadate, K. Tachibana [et al.] // *Strahlenther Onkol*. – 2017. – Vol. 193, № 10. – P. 848-855.
103. Metastatic behavior of breast cancer subtypes / H. Kennecke, R. Yerushalmi, R. Woods [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28, № 20. – P. 3271-3277.
104. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017 / L. Nabors, J. Portnow, M. Ammirati [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2017. – Vol. 15. – P. 1331-1345.
105. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial / E. L. Chang, J. S. Wefel, K. R. Hess // *Lancet Oncol*. – 2009. – Vol. 10, № 11. – P. 1037-1044.
106. Neurosurgical management of brain metastases / S. D. Ferguson, K. M. Wagner, S. S. Prabhu [et al.] // *Clin Exp Metastasis*. – 2017. – Vol. 34, № 6-7. – P. 377-389.
107. Noh, T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care / T. Noh, T. Walbert // *Handb Clin Neurol*. – 2018. – Vol. 149. – P. 75-88.
108. Obenauf, A. C. Surviving at a Distance: Organ-Specific Metastasis / A. C. Obenauf, J. Massagué // *Trends Cancer*. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 76-91.

109. Oshima, A. Optimal implantation of Ommaya reservoirs for cystic metastatic brain tumors preceding Gamma Knife radiosurgery / A. Oshima, T. Kimura, A. Akabane, K. Kawai // *J Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 39. – P. 199-202.

110. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article / D. N. Liew, H. Kano, D. Kondziolka [et al.] // *J Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 769-779.

111. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort / T. Grinda, N. Joyon, A. Lusque [et al.] // *NPJ Breast Cancer.* – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 41.

112. Pogoda, K. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients / K. Pogoda, A. Niwińska, M. Murawska, T. Pieńkowski // *Medical Oncology.* – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 388.

113. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial / A. Mahajan, S. Ahmed, M. F. McAleer [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1040-1048.

114. Predicting survival and prognosis of postoperative breast cancer brain metastasis: a population-based retrospective analysis / Y. Nie, B. Ying, Z. Lu [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2023. – Vol. 136, № 14. – P. 1699-1707.

115. Predictors for a further local in-brain progression after re-craniotomy of locally recurrent cerebral metastases / M. A. Kamp, I. Fischer, M. Dibué-Adjei [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2018. – Vol. 41, № 3. – P. 813-823.

116. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases / H. Peinado, H. Zhang, I. R. Matei [et al.] // *Nat Rev Cancer.* – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 302-317.

117. Preoperative stereotactic radiosurgery before planned resection of brain metastases: updated analysis of efficacy and toxicity of a novel treatment paradigm / R.S. Prabhu, K.R. Miller, A.L. Asher [et al.] // *J Neurosurg.* – 2018. – C. 1-8.

118. Preoperative Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases / D. M. Routman, E. Yan, S. Vora [et al.] // *Front Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 959.

119. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas / M. A. Kamp, M. Dibué, L. Niemann [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2012. – Vol. 154, № 11. – P. 1981-1986.

120. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups / B. J. Slotman, M. E. Mauer, A. Bottomley [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 78-84.

121. Provenzano, E. Molecular Classification of Breast Cancer / E. Provenzano, G. A. Ulaner, S. F. Chin // *PET Clin*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 325-338.

122. Provenzano, E. Pathological controversies in breast cancer: classification of ductal carcinoma in situ, sentinel lymph nodes and low volume metastatic disease and reporting of neoadjuvant chemotherapy specimens / E. Provenzano, J. P. Brown, S. E. Pinder // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 80-92.

123. Radiotherapy for brain metastasis and long-term survival / K. Park, G. H. Bae, W. K. Kim [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 8046.

124. Real-World Data of Pyrotinib-Based Therapy in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Promising Efficacy in Lapatinib-Treated Patients and in Brain Metastasis / Y. Lin, M. Lin, J. Zhang [et al.] // *Cancer Res Treat*. – 2020. – Vol. 52, № 4. – P. 1059-1066.

125. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer / J. Y. Kao, J. H. Tsai, T. Y. Wu [et al.] // *Asian J Surg*. – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 192-198.

126. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection / H. Yoo, Y. Z. Kim, B. H. Nam [et al.] // *J Neurosurg*. – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 730-736.

127. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques / S. H. Paek, P. B. Audu, M. R. Sperling [et al.] // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 56, № 5. – P. 1021-1034.

128. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery / M. T. Truong, E. G. St Clair, B. R. Donahue [et al.] // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59, № 1. – P. 86-97.

129. Retrospective analysis of salvage surgery for local progression of brain metastasis previously treated with stereotactic irradiation: diagnostic contribution, functional outcome, and prognostic factors / K. Mitsuya, Y. Nakasu, N. Hayashi [et al.] // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 331.

130. Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation / F. Pessina, P. Navarra, L. Cozzi [et al.] // *World Neurosurg*. – 2016. – Vol. 94. – P. 6-12.

131. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2019 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin*. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 7-34.

132. Significance of histology in determining management of lesions regrowing after radiosurgery / S. K. Nath, A. D. Sheridan, P. J. Rauch [et al.] // *J Neurooncol*. – 2014. – Vol. 117, № 2. – P. 303-310.

133. Single institution validation of a modified graded prognostic assessment of patients with breast cancer brain metastases / C. H. Tai, C. C. Wu, M. E. Hwang [et al.] // *CNS Oncol*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 25-34.

134. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases / N. U. Lin, E. Claus, J. Sohl [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113, № 10. – P. 2638-2645.

135. Steeg, P. S. Brain metastases as preventive and therapeutic targets / P. S. Steeg, K. A. Camphausen, Q. R. Smith // *Nat Rev Cancer*. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 352-363.

136. Stereotactic cyst aspiration directly followed by Gamma Knife radiosurgery for large cystic brain metastases / Z. H. A. Sadik, P. E. J. Hanssens, J. B. Verheul [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2021. – Vol. 163, № 2. – P. 343-350.

137. Stereotactic drainage and Gamma Knife radiosurgery of cystic brain metastasis / A. Franzin, A. Vimercati, P. Picozzi // *J Neurosurg*. – 2008. – Vol. 109, № 2. – P. 259-267.

138. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study / M. Yamamoto, T. Serizawa, T. Shuto [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 387-395.

139. Stereotactic Radiosurgery for Postoperative Metastatic Surgical Cavities: A Critical Review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines / K. J. Redmond, A. A. F. De Salles, L. Fariselli // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 111, № 1. – P. 68-80.

140. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial / H. Aoyama, H. Shirato, M. Tago [et al.] // *Jama.* – 2006. – Vol. 295, № 21. – P. 2483-2491.

141. Sundaresan, N. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer / N. Sundaresan, J. H. Galicich, E. J. Beattie // *J Neurosurg.* – 1983. – Vol. 58, № 5. – P. 666-671.

142. Sundaresan, N. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment / N. Sundaresan, J. H. Galicich // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55, № 6. – P. 1382-1388.

143. Surgical Indication Optimization of Brain Metastases Based on the Evolutionary Analysis of Karnofsky Performance Status / J. Rasmussen, P. Ajler, D. Massa // *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* – 2021. – Vol. 82, № 3. – P. 211-217.

144. Surgical resection of symptomatic brain metastases improves the clinical status and facilitates further treatment / P. Schödel, S. T. Jünger, M. Wittersheim // *Cancer Med.* – 2020. – Vol. 9, № 20. – P. 7503-7510.

145. Survival outcomes of breast cancer patients with brain metastases: A multicenter retrospective study in Korea (KROG 16-12) / J. S. Kim, K. Kim, W. Jung [et al.] // *Breast.* – 2020. – Vol. 49. – P. 41-47.

146. Systemic therapy for brain metastases / J. W. Rick, M. Shahin, A. Chandra // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2019. – Vol. 142. – P. 44-50.

147. TGLI1 transcription factor mediates breast cancer brain metastasis via activating metastasis-initiating cancer stem cells and astrocytes in the tumor

microenvironment / S. R. Sirkisoon, R. L. Carpenter, T. Rimkus [et al.] // *Oncogene*. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 64-78.

148. The biology of brain metastases-translation to new therapies / A. F. Eichler, E. Chung, D. P. Kodack [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 344-356.

149. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer / P. W. Sperduto, N. Kased, D. Roberge // *J Neurooncol*. – 2013. – Vol. 112, № 3. – P. 467-472.

150. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis / M. Kuksis, Y. Gao, W. Tran [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 894-904.

151. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline / S. N. Kalkanis, D. Kondziolka, L. E. Gaspar [et al.] // *J Neurooncol*. – 2010. – Vol. 96, № 1. – P. 33-43.

152. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone / L. Mandell, B. Hilaris, M. Sullivan [et al.] // *Cancer*. – 1986. – Vol. 58, № 3. – P. 641-649.

153. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer / R. Bartsch, A. Rottenfusser, C. Wenzel [et al.] // *J Neurooncol*. – 2007. – Vol. 85, № 3. – P. 311-7.

154. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? / C. J. Vecht, H. Haaxma-Reiche, E. M. Noordijk // *Ann Neurol*. – 1993. – Vol. 33, № 6. – P. 583-590.

155. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe / G. Carioli, M. Malvezzi, T. Rodriguez [et al.] // *Breast*. – 2017. – Vol. 36. – P. 89-95.

156. Tumor Primary Site and Histology Subtypes Role in Radiotherapeutic Management of Brain Metastases / M. Khan, S. Arooj, R. Li [et al.] // *Front Oncol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 781.

157. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 / D. J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344, № 11. – P. 783-792.

158. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases / I. M. Subbiah, X. Lei, J. S. Weinberg [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 20. – P. 2239-2245.

159. Wen, P. Y. Management of brain metastases / P. Y. Wen, J. S. Loeffler // *Oncology (Williston Park).* – 1999. – Vol. 13, № 7. – P. 941-961.

160. White, K. T. Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients / K. T. White, T. R. Fleming, E. R. Laws // *Mayo Clin Proc.* – 1981. – Vol. 56, № 7. – P. 424-428.

161. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial / D. W. Andrews, C. B. Scott, P. W. Sperduto [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363, № 9422. – P. 1665-1672.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Шкала MMSE

MMSE - [Folstein M., 1975]. Тест состоит из нескольких блоков (определение ориентирования, определение восприятия, определение внимания и способности к счету, определение функций памяти, определение функций речи, чтения, письма, рисование). Совокупно за весь тест максимально возможное число баллов – 30. Анализ результатов следующий: 29-30 баллов нет когнитивных нарушений, 24-27 баллов легкие когнитивные расстройства, 20-23 баллов деменция легкой степени (умеренные когнитивные нарушения), 11- 19 баллов деменция умеренной степени (выраженные когнитивные нарушения), 0-10 баллов – тяжелая деменция.

Приложение Б

Шкала МоСА

МОСА – Монреальская когнитивная оценка. Разработана для скрининга когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптикопространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи МоСА занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и больше.

Приложение В

Шкала оценки мышечной силы MRC (Medical Research Council Scale, 1981)

- 0 Полный паралич
- 1 Пальпируемые или видимые сокращения мышц
- 2 Активные движения в полном объеме без преодоления силы тяжести
- 3 Активные движения в полном объеме с преодолением силы тяжести
- 4 Активные движения в полном объеме с преодолением силы тяжести и небольшого внешнего противодействия
- 5 Активные движения в полном объеме с преодолением силы тяжести и максимального внешнего противодействия (нормальные)

Приложение Г

Шкалы Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе

100%	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
90%	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
80%	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного
70%	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
60%	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
50%	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация
40%	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
30%	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
20%	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
10%	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания
0%	Смерть

Приложение Д

Шкала ECOG

0 Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)

1 Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 баллов по шкале Карновского)

2 Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)

3 Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)

4 Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)

5 Смерть

Приложение Е

Многомерная шкала оценки степени тяжести осложнений у пациентов нейрохирургического профиля по Нечаевой А.Ф. 2023.

Признак	Критерии	Баллы
Качество жизни (Карновского, %)	100%	0,00
	80-90%	0,34
	70-40%	0,63
	<=30%	0,83
	СМЕРТЬ	5,0
Назначение антибиотикотерапии	Без антибиотикотерапии	0,00
	Перорально	0,21
	В\в, 1 линия до 2х недель	0,41
	1-2 линия, 2-4 недели	0,28
	Более 4х недель	1,0
	Не эффективная антибиотикотерапия	0,83
Реанимационный койко-день	До 24 часов	0,00
	До 3х дней	0,44
	От 3х до 10 дней	0,68
	>= 10 дней	0,79
	>= 1 месяц	1,00
Необходимость реоперации	Без реоперации	0,00
	Под местной анестезией	0,19
	Под общей анестезией «+» эффект	0,46
	>= 2 реоперации, «+» эффект	0,58
	>=2 реоперации, без эффекта	1,0
	Удаление импланта (ВПШ, металлоконструкция)	0,73
Повторная госпитализация	Без повторной госпитализации	0,00
	Дообследование	0,66
	Консервативная терапия	0,79
	Операция	1,00
Итого:	>=4(%) – тяжёлая степень осложнения 2-4 – средняя степень тяжести <2 – легкая степень тяжести	

Приложение Ж

Модифицированная градуированная прогностическая оценки пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг (Modified Breast - Graded Prognostic Assessment Score; mB-GPA)

Прогностические категории: 0-1.0; 1.5-2.0; 2.5-3.0; 3.5-4.0.

Фактор	0	0.5	1.0	1.5	2.0
ИК	≤50	50-60	70-80	90-100	
Подтип РМЖ	TN	HR+/HER2-	HR- /HER2p	HR+/HER2p	
Возраст (лет)	>50	≤50			
Кол-во МГМ	>3	1 to 3			

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1.	А-ва Е. П.	3208/19	28.	Г-ва И. П.	4081/18
2.	А-ва З. А.	792/18	29.	Г-ва Н. В.	3069/18
3.	А-ва К. М.	11653/С2018	30.	Г-ко В. С.	8058/С2017
4.	А-ва Л. В.	2809/19	31.	Г-на Р. Ф.	1449/19
5.	А-ва Н. Г.	3854/19	32.	Д-ба Т. Д.	2190/18
6.	А-ва О. К.	17182/С2021	33.	Д-ва А. А.	1017/19
7.	А-ва Т.В.	19161/С2021	34.	Д-ва Н. Х.	1566/19
8.	А-на Я. В.	1451/19	35.	Д-ва П. М.	1058/19
9.	А-ян И. П.	1991/19	36.	Д-ич И. А.	4160/17
10.	Б-ва А. Г.	5665/С2017	37.	Е-ва С. С.	874/С2021
11.	Б-ва А. Ю.	2828/18	38.	Е-ец Т. П.	1124/19
12.	Б-ва Г. Д.	4304/18	39.	Ж-ва В. С.	4645/18
13.	Б-ва Е. П.	10991/С2018	40.	Ж-ва Т. Г.	1138/19
14.	Б-ва Л. С.	2565/19	41.	З-ая Т.Л.	1449/19
15.	Б-ис Е.А.	3261/18	42.	З-ва В. А.	1199/19
16.	Б-на Л. П.	3303/18	43.	З-ва Л. И.	9296/С2019
17.	Б-на Н. А.	10170/С2020	44.	З-ва О. В.	128394/С2021
18.	В-ан И. А.	3413/19	45.	З-ва О. П.	1058/19
19.	В-ая С. А.	1124/19	46.	И-ва И. Ф.	1239/19
20.	В-ва Д. С.	5054/18	47.	И-ва О. В.	1344/19
21.	В-ва Е. Л.	973/19	48.	И-юк А. В.	1451/19
22.	В-ва Е. Н.	32431/С2020	49.	К-ак А. М.	3413/19
23.	В-ва З. В.	14241/С2020	50.	К-ая О. П.	3095/19
24.	В-ва С. А.	1124/19	51.	К-ва А.С.	1449/19
25.	Г-ва Н. К.	18117/С2018	52.	К-ва В. М.	1566/19
26.	Г-ва Г. В.	1988/18	53.	К-ва В. Н.	4645/18
27.	Г-ва Г. С.	3594/18	54.	К-ва Е. В.	3110/19

55.	К-ва И. М.	27947/C2020	84.	М-ва Л. Г.	2310/19
56.	К-ва Л. А.	11085/C2017	85.	М-ер А. В.	3110/19
57.	К-ва Л. А.	3095/19	86.	М-ко Л. А.	11574/C2017
58.	К-ва Л. А.	2629/19	87.	М-на А. Е.	3095/19
59.	К-ва М. С.	3408/19	88.	М-на М. Д.	3095/19
60.	К-ва Н. Б.	2234/C2017	89.	М-от Д. С.	3397/19
61.	К-ва Н. Г.	479/C2021	90.	М-ра И. В.	14241/C2020
62.	К-ва Н. И.	3607/C2021	91.	М-юк И. Н.	2423/19
63.	К-ва О. Г.	2735/C2021	92.	М-юк И. Н.	3413/19
64.	К-ва О.С.	3408/19	93.	Н-ва Е. Г.	21250/C2020
65.	К-ва Т. А.	11672/C2021	94.	Н-ва Л. В.	2357/19
66.	К-ва Э. М.	3413/19	95.	Н-ва Н. М.	3408/19
67.	К-ко Н. П.	1138/19	96.	Н-ва Т. И.	3110/19
68.	К-на Е. Н.	1199/19	97.	О-ва А. С.	2227/19
69.	К-на Е. Н.	3426/19	98.	О-ко О. А.	1949/19
70.	К-на И. Г.	27947/C2020	99.	П-ая И. А.	13413/C2017
71.	К-ук А. В.	3110/19	100.	П-ва Н. В.	18494/C2021
72.	Л-ая Т.С.	3413/19	101.	П-ва Н. Е.	3095/19
73.	Л-ва Н. А.	2829/19	102.	П-ич З. А.	1561/C2020
74.	Л-ич Е. Ф.	3408/19	103.	П-ич Л. П.	31747/C2020
75.	Л-на И. П.	1451/19	104.	П-на Е. Г.	1124/19
76.	Л-на Л. А.	1566/19	105.	П-на Е. С.	1199/19
77.	Л-на Ю. В.	5909/C2017	106.	П-на Е. С.	947/19
78.	М-ая С. В.	1058/19	107.	П-рх А. Ю.	1138/19
79.	М-ая С. В.	1058/19	108.	П-та Е. Н.	1058/19
80.	М-ая С. В.	3110/19	109.	Р-ая Е. А.	1449/19
81.	М-ва А. А.	3408/19	110.	Р-ая Е. Г.	23876/C2017
82.	М-ва В. В.	3408/19	111.	Р-ва П. М.	4645/18
83.	М-ва Г. В.	3413/19	112.	Р-ва Т. В.	10582/C2017

113.	Р-ец Г. З.	3455/19	138.	Ф-ва Г. И.	3391/19
114.	С-ва В. А.	1846/19	139.	Ф-ва Н. А.	3360/19
115.	С-ва Г. В.	2190/18	140.	Ф-ва Н. Ю.	24724/С2020
116.	С-ва Г. В.	3110/19	141.	Ф-ко Я. В.	1449/19
117.	С-ва Е. В.	1451/19	142.	Ф-на Н. М.	1199/19
118.	С-ва Е. В.	1451/19	143.	Х-ва Е. Н.	1451/19
119.	С-ва И. В.	1602/19	144.	Х-на И. В.	2316/19
120.	С-ва И. Н.	1566/19	145.	Ц-ва З. С.	1566/19
121.	С-ва М. Г.	12125/С2017	146.	Ч-ва Е. А.	3214/18
122.	С-ва Н. В.	1237/С2017	147.	Ч-ва Ж. В.	2190/18
123.	С-ва О. В.	1199/19	148.	Ч-ва М. В.	2352/С2020
124.	С-на Н. А.	1138/19	149.	Ш-ак В. И.	3095/19
125.	С-уб Н. В.	1124/19	150.	Ш-ах О. А.	4028/18
126.	С-ян Г. Г.	1566/19	151.	Ш-ва В.И.	2352/С2020
127.	Т-ва А. А.	3869/19	152.	Ш-ва Л. В.	1124/19
128.	Т-ва Е. А.	4645/18	153.	Ш-ва Л. И.	20916/С2021
129.	Т-ва Е. А.	4645/18	154.	Ш-ва О. Н.	13285/С2018
130.	Т-ва Е. С.	11893/С2021	155.	Ш-ва О. С.	1138/19
131.	Т-ва Ев. А.	1199/19	156.	Ш-ко Ю. Ф.	1058/19
132.	Т-ва Н. А.	1138/19	157.	Ш-на О. Г.	4645/18
133.	Т-ко Л. В.	1560/18	158.	Щ-ва Е. В.	1449/19
134.	Т-ко Л. В.	2190/18	159.	Щ-ва С. Е.	1199/19
135.	У-на Т. Б.	2935/19	160.	Ю-ва И. В.	32431/С2020
136.	Ф-ва А. Ю.	1104/18	161.	Я-ая А. Ю.	567/С2017
137.	Ф-ва Г. И.	10928/С2018	162.	Я-ва Г.С.	1774/19

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной
клинический онкологический диспансер»

к.м.н. Коваленко Надежда Витальевна

« 23 марта 2023г »



Акт внедрения

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Субботиной Дарьи Романовны «Хирургическое лечение церебральных метастазов рака молочной железы» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы нижеподписавшиеся, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 8 (нейрохирургическое), к.м.н. Медведев В.Г., врач-нейрохирург Строков А.А., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Субботиной Д.Р. внедрены в лечебную работу. Практическое использование результатов диссертационной работы показало целесообразность их внедрения в лечебный процесс и практику здравоохранения Волгоградской области.

Заведующий

онкологическим отделением
хирургических методов лечения № 8
(нейрохирургическое), к.м.н.

Медведев В.Г.

Врач-нейрохирург

Строков А.А.



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



**Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

№ _____

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

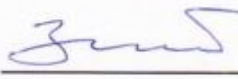
д.м.н., проф. Артюшкин С. А.

« 09 » октября 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова хирургического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Хирургическое лечение церебральных метастазов рака молочной железы» аспиранта Субботиной Дарьи Романовны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель – декан хирургического факультета, проф., д.м.н. Земляной В.П., заведующий кафедрой нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова проф., д.м.н. Мануковский В.А. и заведующий учебной частью кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова к.м.н. Валерко В.Г. удостоверяем, что результаты диссертации на тему: «Хирургическое лечение церебральных метастазов рака молочной железы» аспиранта Субботиной Дарьи Романовны кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова внедрены в практические занятия, лекции по теме вторичные злокачественные опухоли головного мозга.

Декан хирургического факультета  д.м.н., проф. Земляной В.П.

Заведующий кафедрой нейрохирургии
им. проф. А.Л. Поленова  д.м.н., проф. Мануковский В.А.

Заведующий учебной
частью кафедры нейрохирургии
им. проф. А.Л. Поленова  к.м.н. Валерко В.Г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения РФ

д.м.н., проф. Беляев Алексей Михайлович



« 21 сентября » 2023

Акт внедрения

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры нейрохирургии им проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Субботиной Дарья Романовны «Хирургическое лечение церебральных метастазов рака молочной железы» в практическую работу отделения нейроонкологии. Мы нижеподписавшиеся, удостоверяем, что результаты диссертационной работы Субботиной Д.Р. внедрены в лечебную работу. Практическое использование результатов диссертационной работы показало целесообразность их внедрения в лечебный процесс и практику здравоохранения Санкт - Петербурга.

Заведующий отделением нейроонкологии,
врач-нейрохирург, онколог

Курносков И.А.