

СУББОТИНА
ДАРЬЯ РОМАНОВНА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Гуляев Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты: Бекашев Али Хасьянович
доктор медицинских наук, заведующий отделением
нейроокологии ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России

Зайцев Антон Михайлович
кандидат медицинских наук, заведующий нейрохи-
рургическим отделением Московский научно-
исследовательский онкологический институт им.
П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр радиоло-
гии» Минздрава России

Ведущая организация: ФГАУ «Национальный медицинский исследова-
тельный центр нейрохирургии имени академика
Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-
исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на
сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность 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; Жукова Л.Г., 2021). 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 (Семиглазов В.Ф. et al., 2017; Siegel R. L. et al., 2019; Sung H. et al., 2021; Arnold M. et al., 2022, Каприн А.Д., 2022; Mubarik S. et al., 2022).

Несмотря на широкое внедрение современных методов ранней диагностики и скрининговых программ, у каждой десятой больной (6-12%) при первичном обращении диагностируется диссеминированный опухолевый процесс - IV стадия заболевания (Божок А.А., 2013; DeSantis M.A., 2019). В сложившихся обстоятельствах, вторичное поражение костей диагностируется в 50,7% случаев, легких - 23,9%, печени - 19,7%, на долю метастатического поражения головного мозга приходится 5,7% наблюдений (Wu L.I., 2017). Последнее состояние является тяжелым осложнением основного заболевания и ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, вызывая прогрессирующую нарастающую очаговую и общемозговую неврологическую симптоматику, а медиана общей выживаемости у таких больных при условиях адекватного лечения составляет около 15 месяцев (Kim J.N., 2020). Характер метастатического поражения напрямую зависит от биологического подтипа первичной опухоли (Колядина И.В., 2018; Sperduto P.W., 2020). Чаще других в головной мозг метастазирует HER2-положительный и тройной негативный рак - в 50% случаев (Семиглазова Т.Ю., 2021; Lin N.U., 2013; Pestalozzi B.C., 2013; Martin A.M., 2017).

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 клини-

ческих (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).

Основными методами лечения пациентов с таким заболеванием являются: хирургическая резекция; стереотаксическая радиотерапия, как в режиме радиохирургии, так и гипофракционирования; облучение всего головного мозга; системная противоопухолевая терапия. Открытая резекция у больных с ограниченным, доступным для хирургии метастатическим поражением, не только обеспечивает быстрый регресс неврологической симптоматики, но и уменьшает сроки применения кортикостероидов, сохраняя высокий уровень функциональной активности для осуществления дальнейшего комплексного противоопухолевого лечения (Al-Shamy G., 2009; Schodel P., 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 (Patel S.L., 2010; Севян Н.В., 2021). Те же цели преследуют концепция супрамаргинальной микроскопической тотальной резекции (MTR - microscopic total resection) и проведение стереотаксической радиохирургии. Последняя доказано увеличивает безрецидивную и общую выживаемость больных с индексом Карновского $\geq 80\%$ при условии минимальных проявлений экстракраниальной болезни (Mahajan A., 2017).

Итогом такого лечения должно быть не только сохранение качества жизни пациента и его мобильности, но и сокращение фармакологической агрессии за счет симптоматической ее составляющей. Однако в ряде случаев достижение идеального неврологического, клинического и онкологического результатов не возможно 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 очага (Kim J.S., 2015). В таких

случаях гибридная современных высокотехнологичных методик хирургического и высокоэнергетического локального контроля может быть весьма эффективной.

Очевидный клинический интерес представляет факт рецидивирования церебрального поражения после первичного лечения, наблюдаемый у 31-48% больных (Kamp M.A., 2018; Cagney D.N., 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.

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 (Колядина И.В., 2018; Timmer M., 2017; Jung J., 2018).

Таким образом, проведение целенаправленного проспективного когортного исследования, направленного на изучение особенностей церебрального метастатического процесса у больных раком молочной железы для выбора наиболее эффективного способа лечения, несомненно может иметь важное научное, клиническое и социально-экономическое значения.

Степень ее разработанности

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 клинко-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 больных с метастазами рака молочной железы в головной мозг.
2. Изучить молекулярно-генетические характеристики метастазов рака молочной железы в головной мозг.
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 факт 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 может быть скорректирован как объем хирургического лечения, так и доза лучевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Использование гибридных хирургических технологий, методик минимально инвазивной хирургии и дифференцированной тактики их выбора обеспечивает приемлемое качество жизни больных с церебральными метастазами в головной мозг.

С целью уменьшения сроков госпитализации пациентов с ограниченным (1-3) числом церебральных метастазов рака молочной железы у пациентов с контролируемым первичным заболеванием продемонстрирована эффективность 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 исследования

Совокупность универсальных и специальных методов научного познания, используемых для достижения цели и решения задач диссертационного исследования явились основой его методологии. Проведено многолетнее исследование, основанное на анализе архивного материала, результатах хирургического и радиохирургического лечения 162 пациентов с церебральными метастазами рака молочной железы, госпитализированных в отделение нейрохирургии №5 «НМИЦ им. В.А. Алмазова», отделение нейрохирургии №4 «РНХИ им. А.Л. Поленова» филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», радиотерапевтическое отделение №2 «РНЦРХТ им академика А.М. Гранова».

Работа выполнялась поэтапно с использованием клинического, 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 - выполнялась хирургическая резекция опухолей в том числе с применением гибридных хирургических

технологий, а также радиохирургическое лечение. На третьем этапе изучали особенности патоморфологии и иммуногистохимии опухоли, особенности клинического течения и катамнез у больных с рецидивами метастатического поражения головного мозга с последующей оценкой характера рецидивирования. На четвертом этапе осуществили сравнение и статистическую обработку полученных результатов.

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.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование гибридных хирургических технологий достоверно увеличивает безрецидивный период церебрального поражения и улучшает качество жизни больных.
2. При метастазах рака молочной железы в головной мозг выбор способа хирургического лечения или локального контроля не влияет на частоту развития лептоменингеальной диссеминации.
3. Первичная и церебральная метастатическая опухоли в 41% случаев гетерогенны по своему строению и демонстрируют дискордантность по уровню экспрессии рецепторов HER 2, ER, PR.

Степень достоверности и апробация результатов

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 определена актуальность, цель и задачи исследования. Обобщение данных мировой научной литературы, набор клинического материала, включающего 162 пациента с церебральными метастазами рака молочной железы, из которых 38 (23,5%) операций выполнены при его непосредственном участии, а также анализ и исследование полученных результатов. 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 «Волгоградский областной онкологический диспансер».

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 рисунками. Список литературы содержит 161 источник.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала.

Работа основана на ретроспективном и проспективном когортном анализе результатов 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 № 5 от 10.05.2023 года).

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, пациенты с гистологически верифицированным диагнозом рак молочной железы и наличием церебрального метастазирования по данным высокопольной МР-томографии 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. +_ 1,5). Больным проводилось хирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия и хирургическое лечение с последующим стереотаксическим облучением зоны резекции. Удаление опухоли было проведено 60 больным (37%); стереотаксическая лучевая терапия - 56 больным (34,6%); хирургическое лечение с последующим стереотаксическим облучением зоны резекции - 46 больным (28,4%).

В процессе научного исследования анализировались: возраст пациентов, размер и локализация опухоли, клиническая симптоматика и ее динамика в

послеоперационном периоде, особенности и объем операции, послеоперационные осложнения, характер рецидивирования и его лечение. В ходе патоморфологического исследования изучались такие характеристики первичной и метастатической опухоли, как: значение индекса Ki-67, иммуногистохимическое исследование с определением статуса рецепторов к эстрогенам (ER), рецепторов к прогестерону (PR), рецепторов HER2.

Клиническая характеристика

Неврологическая картина заболевания была представлена 3 основными симптомокомплексами. Наиболее часто - у 125 больных (77%) диагностировался бластоматозный тип течения заболевания, представленный комбинацией обще-мозговой и очаговой неврологической симптоматики; значительно реже – у 21 больного (13%) отмечалось течение заболевания по «сосудистому» типу, дебютировавшее клиникой острого нарушения мозгового кровообращения на фоне кровоизлияния в опухоль; и еще реже – у 16 больных (10%) метастатический очаг был «случайной находкой» на МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Синхронные – церебральные метастазы, диагностированные одновременно с первичным очагом выявлены у 41 больной (25,3%). Метахронные метастазы, появившиеся в период от 6 до 18 месяцев после верификации рака молочной железы, были выявлены у 121 больной (74,7%).

У 76 (47%) пациенток наряду с метастатическим поражением головного мозга отмечалось вторичное поражение других органов: кости скелета – 76 (47%) случаев; легкие - 70 (43%) случаев; печень – 59 (36%) случаев (Рисунок 1). Такие пациенты расценены как некомпенсированные по основному заболеванию.

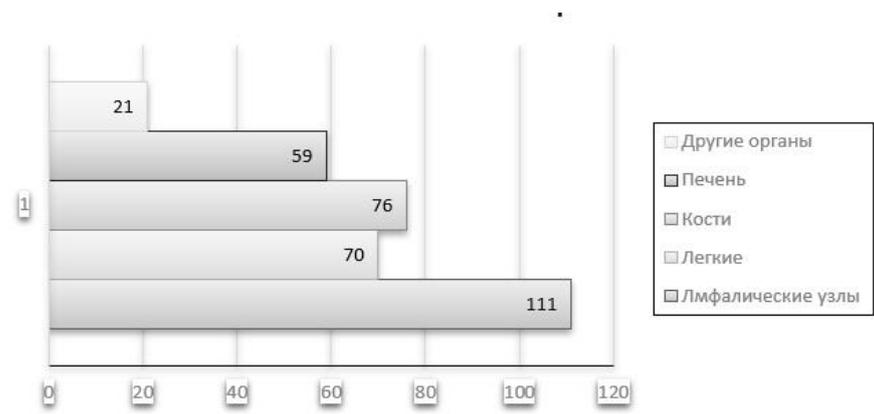


Рисунок 1 – Экстракраниальное метастатическое поражение

По данным динамического онкологического обследования стабилизация экстракраниального процесса установлена у 82 больных (51%), прогрессирование у 80 больных (49%).

В зависимости от количества очагов преобладал множественный характер поражения - 68 больных (42%), олигометастатическое поражение головного мозга диагностировано у 47 больных (29%), одиночные очаги диагностированы у 40 больных (25%), канцероматоз мозговых оболочек - 7 больных (4%) пациентов (Рисунок 2).

Проведено стандартное гистологическое исследование материала полученной метастатической опухоли методом световой микроскопии и окрашивания гематоксилин-эозином, а также иммуно-гистохимическое (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 2).

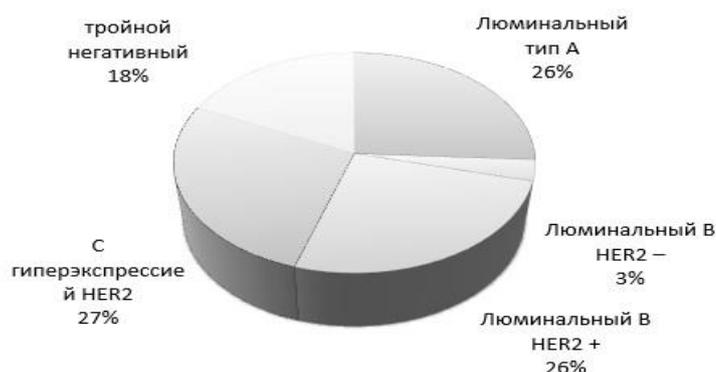


Рисунок 2 – Распределение первичных опухолей по биологическому подтипу

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Прооперировано 106 (65%) больных с церебральными метастазами РМЖ, приблизительно в половине этих наблюдений (n=46 (43%)) после хирургического вмешательства проведена стереотаксическая лучевая терапия на зону резекции. Методом выбора хирургического вмешательства была костно-пластическая трепанация черепа. При олигометастатическом поражении головного мозга симультанное удаление двух солидных очагов выполнено в 7 (6,6%) случаях.

Оценка тяжести послеоперационных осложнений хирургического лечения проводилась на основании оригинальной многомерной шкалы, разработанной в отделении нейрохирургии №5 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (А.Н. Нечаева, 2023). Послеоперационные осложнения выявлены у 12 больных, при этом осложнения тяжелой степени были у 3 (25%) больных, средней степени тяжести у 4 (33%) больных, легкой степени тяжести у 5 (42%) больных. Послеоперационной летальности не было. За период наблюдения умерло 133 (82%) больных.

На основании компьютерного моделирования с использованием программы «3D Slicer» 15 больным с кистозными метастазами определяли общий объем опухоли, ее кистозного компонента и, рассчитанного вероятного значения остаточного размера неоплазмы после удаления жидкости. В случаях, когда путем удаления жидкостного компонента создавались предпосылки к уменьшению остаточного объема новообразования до 10 и менее см³ - первым этапом проводилась стереотаксическая аспирация, а затем – СРХ (n=8 (53,3 %)), при ожидаемом остаточном объеме солидной части (после предполагаемой аспирации кисты) более 10 см³ выполнялась резекция опухоли и дальнейшая СРХ (n=4 (26,7 %)) выполнена микрохирургическая резекция с последующим СРХ ложа опухоли (Рисунок 3).

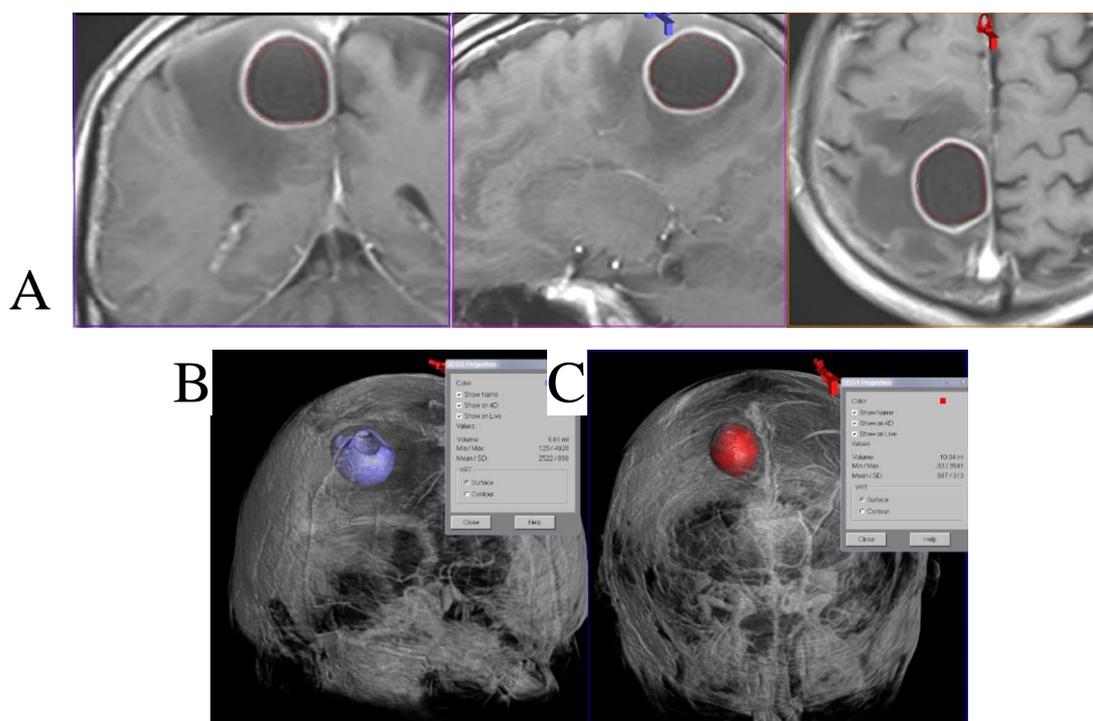


Рисунок 3 – Предоперационное планирование и моделирование (А), измерение объема солидного и кистозного компонентов кистозного метастаза в левой теменной доле головного мозга на основании МР-данных (И/б 3607/С2021)

В группе СРХ медианный объем опухоли был уменьшен с 9,3 см³ до 3,7 см³(2,3; 4,6 см³), в группе дренирования и СРХ с 37,5 см³ до 8,2 см³ (1,9;12,1 см³), в группе микрохирургии с последующей СРХ с 21,1 см³ до 4,9 см³ (1,8; 7,1 см³). В результате комбинированного лечения удалось улучшить не только функциональный статус больных по шкале Карновского с 70 % (Q1 50%; Q3 90%) при поступлении до 80% (Q1 60%; Q3 100%) на момент выписки, но и уменьшить выраженность когнитивных нарушений по шкале MMSE с 19 (Q1 11; Q3 27) до лечения и 23,5 (Q1 18; Q3 29) на момент выписки из стационара (Рисунок 4).

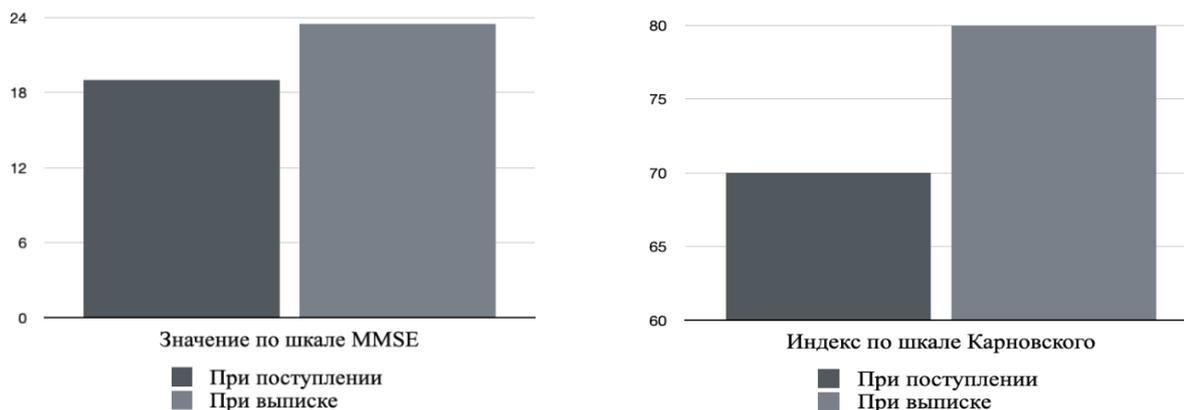


Рисунок 4 – Оценка пациентов по шкале Карновского до и после операции (слева), по шкале MMSE до и после операции (справа)

Применение гибридных хирургических технологий позволяет достичь медианы общей выживаемости до 22,7 (Q_1 23,9; Q_3 31,4) месяцев и медианы безрецидивного периода до 7,74 (Q_1 2,2; Q_3 8,0).

Кроме этого, хирургическая резекция церебрального метастаза позволяет снизить дозы и уменьшить длительность приема глюкокортикостероидов (ГКС) по сравнению с теми же показателями при проведении лучевой терапии ($p=0,002$) (Рисунок 5).

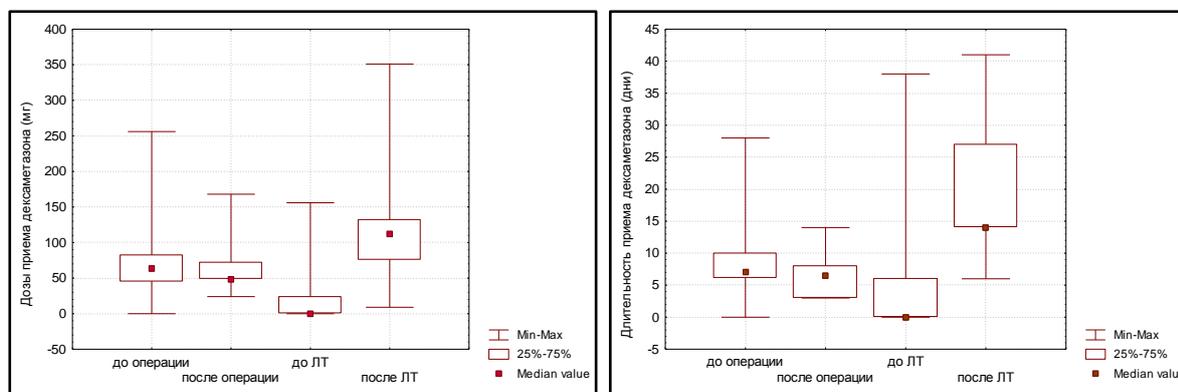


Рисунок 5 – Сравнение дозы (мг) дексаметазона, применяемого в процессе хирургического и радиохирургического лечения (справа).

Сравнение длительности (дни) приема дексаметазона в процессе хирургического и радиохирургического лечения (слева)

За период наблюдения рецидивы церебральных метастазов рака молочной железы развились у 50 (30,8 %) больных. Выделены 3 основных вида рецидива:

локальный у 21 (42%) больной, появление новых очагов у 19 (38%), канцероматоз мозговых оболочек у 10 (20%) больных.

Первый безрецидивный период среди всех пациентов составил $7,74 \pm 8,04$ месяца. При этом в 20 случаях было от 2 до 4 рецидивов.

В результате сравнительного анализа выявлено, что при метастазах рака молочной железы в головной мозг выбор способа локального контроля не влияет на частоту лептоменингеальной диссеминации (Рисунок 6).

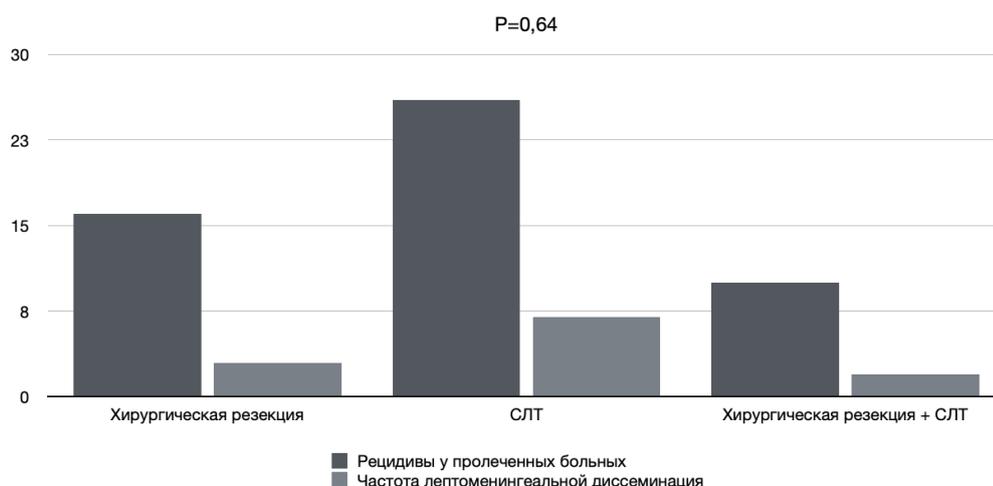


Рисунок 6 - Влияние метода лечения первой линии на развитие лептоменингеальной диссеминации.

Риск развития последней зависит от биологических свойств первичной опухоли, а именно от ее молекулярно-биологической структуры и морфологических особенностей.

Интракраниальная лептоменингеальная диссеминация при раке молочной железы достоверно чаще развивается при гиперэкспрессии HER2 и HR+ ($p=0,01$) в первичной опухоли (Рисунок 7).

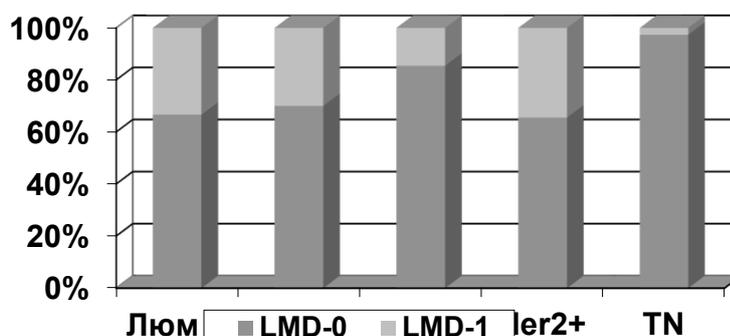


Рисунок 7 - Сравнительный анализ между исследуемыми группами по характеру рецидива

Зависимость общей выживаемости от биологического подтипа опухоли 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).

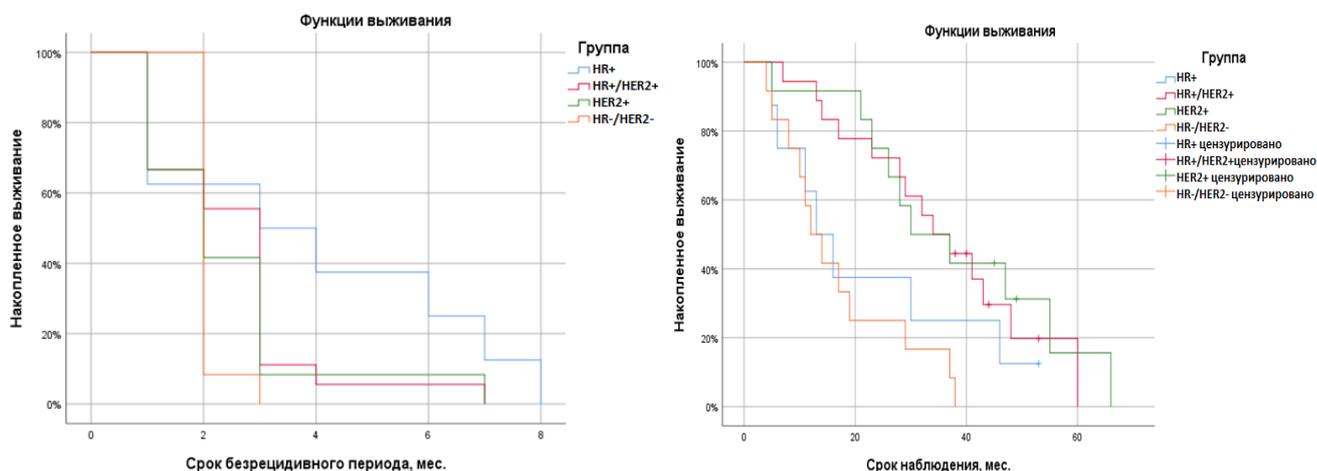


Рисунок 8 - График Каплана-Мейера, характеризующая срок безрецидивного периода и общей выживаемости у больных с различным биологическим типом РМЖ

С целью изучения молекулярно-генетических характеристик метастазов рака молочной железы в головной мозг проведены морфологическое и иммуногистохимическое 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.

В результате была сформирована группа из 22 больных (22 пары опухолей). 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 противоопухолевой гормональной терапии. 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 церебральном метастазе. Таким образом, в половине исследуемых случаев (n=9) выявлена дискордантность хотя бы по одному из показателей (ER, PR, HER2) биологической гетерогенности опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга при раке молочной железы, с одной стороны, является грозным осложнением основного заболевания, с другой - его логическим развитием.

В таких условиях все лечебные мероприятия мультидисциплинарной команды должны быть направлены на обеспечение приемлемого качества жизни пациента в условиях высокой мобильности 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. Эффективность проведенного лечения обуславливается не только оптимальным выбором различных терапевтических опций: резекция опухоли, стереотаксическая лучевая терапия или облучение всего мозга, но и комбинацией таковых с учетом биологических характеристик самого неопластического 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 внутримозговых поражений, вызывающих выраженную неврологическую симптоматику, хирургическое удаление в настоящее время является методом выбора. При этом применение MIS технологий является наиболее предпочтительным решением.

Не менее очевидны показания к проведению 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.

Небезынтересными 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 метахронный 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 3,7 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 (Q1 23,9; Q3 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

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

2. При планировании вида и объема локального контроля метастазов в головной мозг при РМЖ необходимо учитывать молекулярно-генетические особенности рака.

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

4. В отношении кистозных церебральных метастазов РМЖ необходимо применение гибридных хирургических технологий в виде аспирации, стереотаксической ЛТ и хирургии.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Субботина, Д.Р. Хирургическое лечение пациентов с церебральными метастазами: эффективность лечения и отдаленные результаты / Д.Р. Субботина,

Д.А. Гуляев // Материалы VII ежегодной конференции нейрохирургов СЗФО. Medline.ru: Санкт-Петербург, 2020. – Режим доступа:

http://www.medline.ru/conference/sbornik_nh7v/t80.pdf

2. Субботина, Д.Р. Влияние биологического подтипа рака молочной железы на характер рецидивов церебральных метастазов / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, В.М. Мануковский // Материалы VII ежегодной конференции нейрохирургов СЗФО. Medline.ru: Санкт-Петербург, 2020. – Режим доступа: http://www.medline.ru/conference/sbornik_nh7v/t80.pdf

3. Субботина, Д.Р. Результаты хирургического лечения пациентов с церебральными метастазами / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, Д.М. Ростовцев // Материалы X научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2020. – Т 11. – С. 270-271

4. Субботина, Д.Р. Результаты использования моторного картирования в хирургии метастатических опухолей функционально значимых зон головного мозга / Б.И. Сафаров, Д.Р. Субботина, М.М. Тастанбеков и соавт. // Материалы X научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2020. – Т 11. – С. 90-91

5. Субботина, Д.Р. Динамика молекулярно-генетических маркеров первичной и церебральной метастатической опухоли при раке молочной железы / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, Л.Б. Митрофанова и соавт. // **Medline.ru. - 2021. - 22. - С.540-550.**

6. Субботина, Д.Р. Современный подход к лечению церебральных метастазов рака молочной железы. Обзор литературы / Д. Р. Субботина, Д.А. Гуляев // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии. – Чебоксары, 2021. - С. 352-363.

7. Субботина, Д.Р. Биологическая гетерогенность первичной и церебральной метастатической опухолей при раке молочной железы / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, Л.Б. Митрофанова // **Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. - 17(4). - С. 719-724.**

8. Субботина, Д.Р. Предикторы хирургических осложнений в хирургии распространенных опухолей основания черепа / И.Ю. Белов, Н.А. Примак, Д.Р. Субботина и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2022. - № 8. – С. 123-128.**

9. Субботина, Д.Р. Анти-уо энцефалит: клинический случай и литературный обзор / Ю.М. Сохацкая, Н.Л. Васькова, Д.Р. Субботина и соавт. // **MedLine. - 2022. - №3. - С. 792-800.**

10. Субботина, Д.Р. Рецидивирующие церебральные метастазы рака молочной железы / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, И.А. Курносов, В.А. Мануковский // **Материалы научно-практической конференции IX ежегодная конференция нейрохирургов северо-западного федерального округа. MedLine. - Санкт-Петербург, 2022.**

11. Субботина, Д.Р. Определение понятия автономности нейроонкологических больных / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, И.А. Курносов, К.А. Сулин // **Материалы научно-практической конференции IX ежегодная конференция нейрохирургов северо-западного федерального округа. MedLine. - Санкт-Петербург, 2022.**

12. Субботина, Д.Р. Гибридные хирургические методики в отношении церебральных метастазов рака молочной железы / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, И.А. Курносов // **Материалы научно-практической конференции IX ежегодная конференция нейрохирургов северо-западного федерального округа. MedLine- Санкт-Петербург, 2022.**

13. Субботина, Д.Р. Хирургия и стереотаксическая лучевая терапия при метастатическом поражении основания черепа у больных раком молочной железы / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, И.А. Курносов // **Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022». Первичные и вторичные опухоли нервной системы. - 2022. - 68(3). - С. 305-306.**

14. Субботина, Д.Р. Рецидивирующее метастатическое поражение головного мозга при раке молочной железы: предикторы, прогноз, локальный контроль / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, И.А. Курносов и соавт. // **Российский**

нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. - 2023. - № 1. - С. 114-117.

15. Субботина, Д.Р. Гибридные хирургические технологии в структуре лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы / Д.Р. Субботина, К.А. Сулин, К.А. Чижова и соавт. // **Вопросы онкологии. - 2023. – №3. - С.462-469.**

16. Субботина, Д.Р. Рецидивы церебральных метастазов при раке молочной железы: предикторы, прогноз, локальный контроль / Д.Р. Субботина, Д.А. Гуляев, И.А. Курносков, И.Ю. Белов // **Вопросы онкологии. - 2023. - №3s1. – С. 251-252.**

17. Субботина, Д.Р. Интраоперационная плоскодетекторная компьютерная томография как метод выбора при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга / И.А. Курносков, П.В. Балахнин, Д.Р. Субботина и соавт. // **Вопросы онкологии. – 2023. – №3s1. – С. 287-288.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРП – безрецидивный период

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

РМЖ – рак молочной железы

СЛТ – стереотаксическая лучевая терапия

СОД – суммарная общая доза

ЦНС – центральная нервная система ER – рецептор эстрогена (estrogen receptor)

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

PR – рецептор прогестерона (progesterone receptor)