

АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Т. АЛМАБЕК¹, Д.Р. КАЙДАРОВА¹, В.Б. КИМ¹, И.Р. ХУСАИНОВА^{1,2}

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин развитых стран мира, занимающее первое место по заболеваемости и третье место по смертности среди злокачественных новообразований у женщин. Несмотря на многие достижения в лечении РМЖ, прогноз для больных с метастатическим РМЖ остается неблагоприятным. Продолжительность жизни этих больных составляет в среднем около года. Для достижения эффективного лечения онкозаболеваний особенно важны точность диагностики и определение количества и размеров олигометастазов при прохождении МРТ головного мозга с контрастированием или применения ПЭТ-КТ с метионином. Появление таких методов лечения, как стереотаксической радиохирургии (SRS), стереотаксической радиотерапии (SRSR) существенно улучшает прогноз жизни. Применение высокотехнологичной лучевой терапии (ЛТ) у пациентов с олигометастазами при карциноме молочной железы улучшает локальный контроль интракраниальных очагов, позволяет предотвратить летальный исход, сохранить качество жизни и повысить общую выживаемость.

Цель исследования – провести анализ результатов ключевых проспективных исследований по аспектам лучевой терапии метастазов РМЖ в головной мозг.

Методы: В данном обзоре литературы рассмотрены ключевые рандомизированные исследования, посвященные опытам проведения ЛТ метастазов РМЖ в головной мозг. Поиск проводился в базе данных PubMed за 2005-2020 гг. по ключевым словам: «лучевая терапия», «рак молочной железы», «метастазы в головной мозг».

Результаты: Сокращение времени лечения при SRS и SRT обеспечивает возможность полноценной жизни без выраженной неврологической симптоматики. При наличии до пяти олигометастазов при РМЖ эффективно применение SRS. При большем количестве метастазов проводят тотальное облучение головного мозга, что является прогностически неблагоприятным фактором. При проспективных исследованиях для улучшения качества жизни рекомендовано проведение SRS при олигометастазах головного мозга при РМЖ.

Заключение: Лечение больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга требует мультидисциплинарного подхода, обоснованного распространенностью процесса, предшествующей терапией, общесоматическим статусом, сопутствующими заболеваниями, доступными вариантами терапии. Применение режимов системной лучевой терапии больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, демонстрирует более высокую эффективность в лечебных мероприятиях.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы (РМЖ), лучевая терапия (ЛТ), олигометастазы в головной мозг.

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин развитых стран мира, занимающее первое место по заболеваемости и третье место по смертности среди злокачественных новообразований у женщин [1]. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы (РМЖ) в разных странах мира [2]. В мировой популяции РМЖ в целом (1,4 млн. новых случаев в год) занимает второе место по частоте среди онкологических заболеваний у обоих полов после рака легкого (это составляет 1,6 млн. новых случаев в год) [3].

В Республике Казахстан РМЖ также является одной из преобладающих форм злокачественных новообразований (ЗНО), стабильно занимая первое место в структуре ЗНО у женщин в течение последних 10 лет и второе место – в структуре онкопатологии всего населения страны [4].

Несмотря на тенденцию к стабилизации общей заболеваемости ЗНО в Республике Казахстан, прирост заболеваемости РМЖ не отстает от мировых показателей. Так, если удельный вес ЗНО данной локализации

среди женщин в 2015 г. составил 20,3%, то в 2020 г. этот показатель стал равен 21,1%. Менее 10% новых случаев РМЖ диагностируется на местно-распространенной или метастатической стадии заболевания, а у 30-40% пациенток с РМЖ, выявленным на ранних стадиях, несмотря на проведение адъювантной гормональной терапии, впоследствии появляются метастазы [5].

Несмотря на многие достижения в лечении РМЖ прогноз для больных с метастатическим РМЖ (мРМЖ) остается неблагоприятным, с медианой выживаемости (МВ) до 30 мес. [6-7]. Считается, что после появления метастазов РМЖ становится неизлечимым заболеванием и терапия, по сути, является паллиативной.

Цель исследования: провести анализ результатов ключевых проспективных исследований по аспектам лучевой терапии метастазов РМЖ в головной мозг.

Материалы и методы: В данном литературном обзоре мы рассмотрели ключевые рандомизированные исследования, посвященные опыту проведения лучевой терапии (ЛТ) метастазов РМЖ в головной мозг. Поиск необходимых для исследования материалов проводился в базе данных доказательной медици-

ны «PubMed» за период 2005-2020 гг. с использованием ключевых слов «лучевая терапия», «рак молочной железы», «метастазы в головной мозг».

Результаты: По данным мировой статистики большинство больных РМЖ погибают от отдаленных метастазов. При первичной диагностике болезни диссеминация обнаруживается примерно в 6% случаев. Из числа больных, оперированных по поводу ранних стадий РМЖ, метастазирование развивается у 30-50% пациенток [8].

Консервативное лечение больных мРМЖ является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Современная химиотерапия позволяет получить выраженный клинический эффект более чем у 60% больных, не излечивая больных мРМЖ, только лишь продлевая безрецидивный период. МВ у больных мРМЖ за последние 10 лет увеличилась с 18-24 мес. до 24-36 мес., около 5% больных живут более 5 и даже 10 лет [9].

Лекарственное лечение является основным методом терапии мРМЖ, однако оно приводит к полной ремиссии только у 15% больных [10].

Малое число пациентов с мРМЖ имеют шанс прожить более 5 лет. У остальных больных полная ремиссия ухудшает качество жизни и продлевает МВ до 3 лет [11].

Говоря о метастатическом поражении головного мозга (МППГМ) как о собирательном понятии, объединяющем различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные опухоли, первичной локализацией которых являются опухоли вне головного мозга, хотелось бы отметить, что такие опухоли чаще всего ассоциируются с РМЖ. По частоте метастазирования в головной мозг, РМЖ занимает второе место после рака легкого. По данным ряда авторов, у больных РМЖ метастазы в головной мозг развиваются в 10-30% случаев [12].

В последние годы отмечен рост выявляемости МППГМ. Это может быть связано с увеличением общей выживаемости (ОВ) пациентов с РМЖ за счет внедрения более эффективных методов лечения и усовершенствования визуализирующих методов диагностики [13].

Надо отметить, что у 10% пациентов с РМЖ метастазы ЦНС протекают бессимптомно и выявляются во время аутопсий [14].

Отмечена определенная зависимость между результатами иммуногистохимического исследования и риском МППГМ. Тройной негативный и HER2-положительный РМЖ чаще, чем другие фенотипы, метастазируют в головной мозг. По разным данным, риск МППГМ при IV стадии HER2-позитивного РМЖ колеблется от 28 до 43%. Интервал между установкой первичного диагноза с HER2-положительный РМЖ и обнаружением метастазов в головной мозг значительно меньше, чем в случае HER2-негативного рака. С другой стороны, при метастазах в головной мозг HER2-позитивного рака продолжительность жизни составляет в среднем 22,4 месяца на фоне лечения трастузумабом, в то время как при HER2-негативном раке – 9,4 месяца [15]. То есть HER2-негативный РМЖ является более злокачественной формой заболевания.

Большое ретроспективное исследование с включением 9524 пациентов с мРМЖ, не получавших терапию трастузумабом, показало, что выявление HER2-положительного статуса является предсказывающим прогностическим фактором по развитию метастазов ЦНС [16].

Эпидемиологическое исследование registHER с включением 1009 пациентов с впервые диагностированным HER2-положительным РМЖ показали: у 33% пациентов развиваются метастазы ЦНС при медиане наблюдения 25 лет, у 7% – на момент постановки диагноза. У 26% – обнаруживаются МППГМ при прогрессировании процесса [17].

До недавнего времени системная терапия имела ограниченное применение, но появление химиопрепаратов последнего поколения и таргетных препаратов позволило лучше понять специфические молекулярные мишени и биологические особенности метастазов, что породило надежду на улучшение результатов лечения. Большинство случаев МППГМ обусловлено распространением опухолевых клеток с током артериальной крови. В головном мозге метастазы располагаются соответственно интенсивности мозгового кровотока, то есть преимущественно на границе между серым и белым веществом, на стыке бассейнов средней и задней мозговой артерий. Метастазы РМЖ в головной мозг локализуются преимущественно в мозжечке и нейрогипофизе. Авторы это объясняют особенностями ретроградного венозного кровотока из грудной клетки в полость черепа [18].

Методы ЛТ совершенствуются ежегодно, и главным ориентиром развития в организации лечебного процесса на сегодняшний день является определение эффективного, экономически доступного и удобного для пациента метода ЛТ.

При метастазах РМЖ в головной мозг применяют следующие виды ЛТ: фотонная терапия (гамма терапия, тормозное излучение высоких энергий), корпускулярная терапия (нейтронная, быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная).

Цель ЛТ – профилактика смертельного исхода от прогрессии МППГМ и локальный контроль возникновения интракраниальных очагов, сохранение качества жизни и улучшение ОВ в отдельных клинических ситуациях.

Целевая функция ЛТ при интракраниальных метастазах:

- радикальная ЛТ;
- паллиативная ЛТ;
- симптоматическая ЛТ.

Показания к ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг [19]:

1) морфологически установленный первичный диагноз – злокачественное новообразование молочной железы (С50) после ранее проведенного противоопухолевого лечения (операция, ЛТ на основной очаг, химио-, таргетная-, бисфосфонат-терапия) с признаками метастазирования в головной мозг;

2) морфологически верифицированный после операции или биопсии метастаз РМЖ в головной мозг;

3) морфологически не верифицированный метастаз РМЖ, выявленный на основании лучевых методов исследований (МРТ, КТ);

4) рецидивы, продолженный рост внутримозговых метастазов после ранее проведенной операции, химиотерапии или ЛТ.

Противопоказания к ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг:

1) особенности локализации метастатической опухоли и характера ее инфильтративного роста в области таких жизненно важных отделов мозга, как ствол, гипоталамус, подкорковые узлы;

2) отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа;

3) послеоперационная гематома, гнойно-воспалительные очаги в зоне проведенных хирургических манипуляций;

4) общесоматическое инкурабельное состояние больного по основному процессу при активности по шкале Карновского ниже 60% и/или по шкале ECOG 3-4 балла;

5) тяжелое неврологическое состояние по шкале Глазго ниже 12 баллов;

6) неконтролируемое психомоторное возбуждение, неадекватное поведение больного.

Целесообразность лечения МПГМ при РМЖ не подвергается сомнению, несмотря на паллиативный характер данного лечения, т.к. удается продлить жизнь больных более чем на 6 месяцев [20].

Классическая методика ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг предполагает:

1) Классический (стандартный) режим фракционирования: РОД 1,8-2,4 Гр до 5 фракций в неделю непрерывный курс до СОД 20,0-40,0 Гр.

2) Режим гипофракционирования РОД >2,5 Гр до 5 фракций в неделю до СОД 20,0-40,0 Гр.

3) Стереотаксическая радиохирurgia (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники – применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами.

4) Стереотаксическая радиотерапия (SRT) – крупнофракционное облучение от 3-х до 5 фракций РОД >7,0 Гр ежедневно до СОД >21 Гр.

5) Интраоперационная ЛТ – однократное подведение РОД >12,0 Гр во время операции, после тотального или субтотального удаления метастазов РМЖ в головной мозг.

6) Брахитерапия – внутритканевая ЛТ РОД > 5,0 Гр во время операции..

Способы ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг:

1) Дистанционная ЛТ включает:

а) 2-х мерная конвенциональная (стандартная) ЛТ (2D RT);

б) 3-х мерная конформная ЛТ (3D CRT);

в) интенсивно-модулированная ЛТ (IMRT);

г) ЛТ, управляемая по изображениям (IGRT);

д) SRS;

е) SRT;

2) Интраоперационная ЛТ (IORT);

3) Брахитерапия.

Хотелось бы также обратить внимание на техническое обеспечение предлучевой подготовки и ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг:

1) Предлучевая топометрическая подготовка проводится на рентгеновском диагностическом аппарате, рентгеновском симуляторе, рентгеновском симуляторе с компьютерно-томографической приставкой для СВСТ, компьютерном томографе со специально приспособленной декой стола, компьютерном томографе-симуляторе, компьютерном томографе с функцией виртуальной симуляции.

2) Дистанционная ЛТ проводится на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт (Соб0), низко- или высокоэнергетических линейных ускорителях электронов. При наличии многолепесткового коллиматора (MLC) и системы портальной визуализации

(EPID) возможно проведение высокотехнологических методик: 3D CRT, IMRT. При наличии у линейного ускорителя системы ОВІ для килвольтной визуализации возможно проведение высокотехнологических методик облучения: IGRT, SRS, SRT.

3) Интраоперационная ЛТ проводится на специальных радиотерапевтических аппаратах для интраоперационного облучения – мини линейных ускорителях или мини бетатронах, подбирается индивидуально.

4) Брахитерапия проводится на брахитерапевтических гамма-аппаратах со специальными иглами и матрицами для внутритканевой ЛТ.

5) Обязательно наличие иммобилизационных и фиксирующих приспособлений: специальных фиксирующих досок для термопластических масок и подголовников, стереотаксической рамки для проведения SRS или SRT, подколеников и подступников, вакуумных матрасов.

6) Наличие программ компьютерного дозиметрического планирования для конвенциональной и высокотехнологической ЛТ (3DCRT, IMRT, SRS, SRT).

7) Минимальный или расширенный пакет стандартного дозиметрического оборудования.

Подготовка к ЛТ при метастазах РМЖ в головной мозг включает в себя выбор позиции пациента и фиксирующей термопластической маски:

1) Разметка (центрация) на рентгеновском симуляторе.

2) Компьютерная томография головы с маской (КТ-топометрия).

3) Совмещение данных КТ и МРТ (ко-регистрация).

4) Контурометрия (оконтуривание).

5) Компьютерное дозиметрическое планирование ЛТ медицинскими физиками, т.е. расчёт плана ЛТ.

6) Совместное обсуждение и утверждение плана ЛТ с медицинскими физиками (утвердить план может только лучевой терапевт – радиационный онколог).

7) Симуляция – проверка дозиметрического плана при рентгеноскопическом контроле рентгеновского симулятора или на КТ-симуляторе с функцией виртуальной симуляции.

8) Первая укладка пациента в присутствии врача и медицинского физика.

Нельзя не отметить, что выбор объема облучения, разовой очаговой дозы (РОД), суммарной очаговой дозы (СОД), фракционирования, методики ЛТ при МПГМ является достаточно сложной задачей и зависит от многих факторов [21-23]:

- возраст пациента;

- общее состояние пациента;

- локализация метастазов;

- согласие пациента;

- количество метастазов;

- размеры метастатических очагов;

- выраженность перифокального отека;

- наличия экстракраниальных метастазов;

- наличие и активность первичного опухолевого процесса;

- гистологический тип опухоли.

Исследователи протоколов RTOG 9410 в 1997 году и RTOG 9104 в 2002 году предложили распределение пациентов с МПГМ на 3 прогностических класса (RPA) в зависимости от совокупности клинически значимых прогностических факторов [22]:

– I класс (20% больных): возраст ≤ 65 лет, индекс Карновского ≥ 70 %, отсутствие экстракраниальных метастазов, контролируемая первичная опухоль. МВ составила 7 месяцев (при единичных очагах – 13,5 месяцев; при множественных очагах – 6 месяцев);

– II класс (50% больных с МПГМ). МВ – 4,5 месяцев (при единичных очагах – 8 месяцев, при множественных – 4 месяца);

– III класс (составляет 30%): индекс Карновского 70%, независимо от других факторов. МВ составила 3 месяца.

Стандартной методикой ЛТ для пациенток с РМЖ и МПГМ является тотальное облучение головного мозга: РОД 3 Гр, 10 фракций, СОД 30 Гр за 2 недели. У больных, переживших 9 месяцев, риск поздних лучевых повреждений составляет 10% (QUANTEC). При продолжительности жизни более 6 месяцев целесообразно исполь-

зовать лучевую терапию РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр, за 3,5 недели.

Важно отметить, что не следует использовать РОД более 2,5 Гр при проведении ЛТ одновременно с химиотерапией.

Увеличение РОД более 3 Гр при тотальном облучении головного мозга приводит к увеличению частоты нейрокогнитивных расстройств. На данный момент отсутствуют доказательства любого уровня и имеются крайне ограниченные данные для разработки рекомендаций изменения режима дозирования и фракционирования ОВГМ в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Тотальное облучение головного мозга (облучение всего головного мозга – ОВГМ) можно проводить в самостоятельном режиме или в комбинации с SRT [23] (рисунок 1).

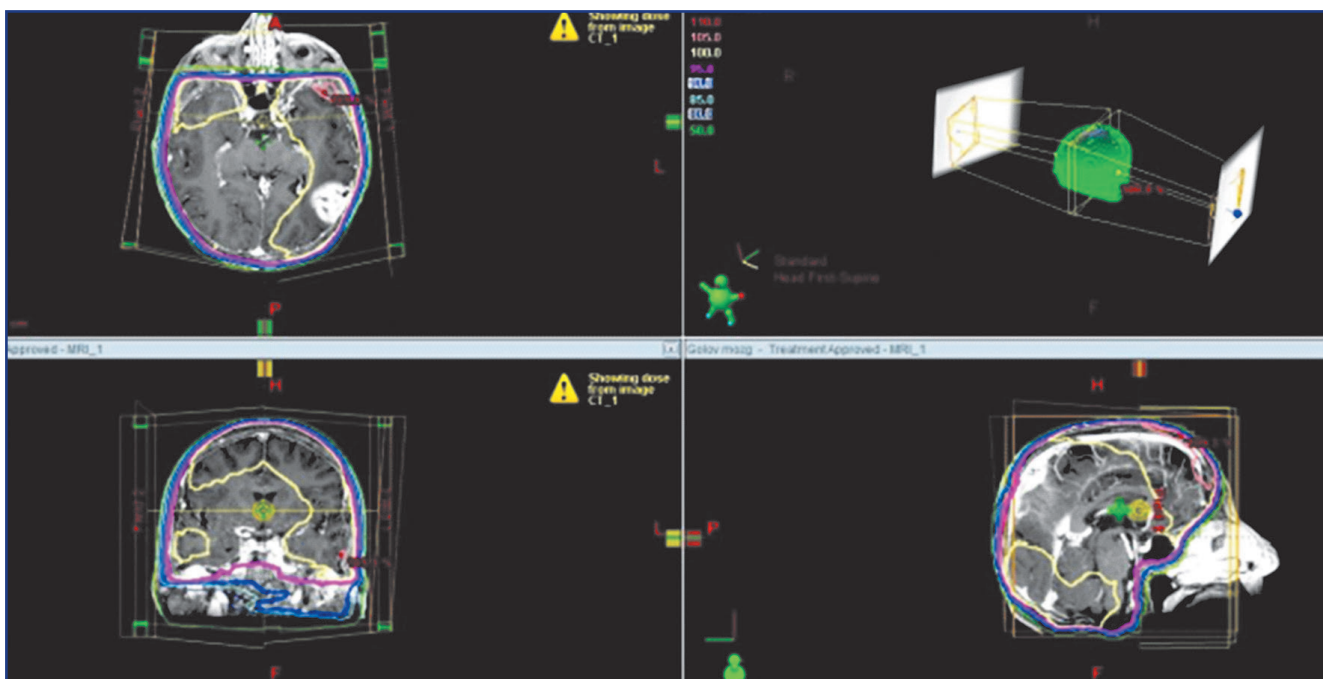


Рисунок 1 – Дозиметрический план облучения всего головного мозга – тотальное облучение [23]

Проведение ОВГМ рекомендуется следующим пациенткам:

1) после хирургического удаления метастатического очага, что увеличивает ОВ.

2) с множественными 4 и более метастатическими очагами и хорошим прогнозом ОВ (индекс Карновского $\geq 80\%$, ECOG 0-1, RPA 1-2 класса с отсутствием или ограниченным числом экстракраниальных метастазов, контролируемые проявлениями экстракраниальной болезни и имеющиеся резервы системного противоопухолевого лечения), которые увеличивают ОВ.

3) с лептоменингеальной и пахименингеальной прогрессией болезни, увеличивает ОВ.

4) при наличии 11 и более метастазов в головной мозг рекомендуется проведение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения;

5) сочетание SRT с ОВГМ улучшает локальный контроль метастатических очагов в мозге, но не увеличивает ОВ, повышая риск развития нейрокогнитивных расстройств.

6) с низким функциональным статусом и плохим прогнозом ОВ (МВ – менее 3 месяцев по шкале RPA), что не увеличивает ОВ.

Стереотаксическая радиохирургия (SRS) и радиотерапия (SRT)

При МПГМ может быть предложена SRS или SRT – вид ЛТ, при которой высокая доза подводится с высокой точностью за 1-5 фракций, при этом РОД составляет 24,0 Гр, с учетом толерантности критических органов – 5,0Гр, соответственно [24].

Показания к проведению SRS/SRT:

- наличие от 1 до 4 метастазов,
- суммарный объем всех интракраниальных очагов не более 40 см³,
- размер максимального очага не более 3,5 см,
- состояние больного по шкале Карновского $\geq 70\%$,
- ожидаемая продолжительность жизни больного не менее 3-х месяцев.

У пациентов с ограниченным МПГМ (3 и менее очага) и хорошим прогнозом ОВ (индекс Карновского $\geq 80\%$, ECOG 0-1, RPA1-2 класса, с контролируемыми проявлениями экстракраниальной болезни и имеющимися резервами системного противоопухолевого лечения) рекомендуется проведение SRS при наличии метастаза в головной мозг до 3 см в диаметре без кли-

нических проявлений масс-эффекта, вне функциональных зон мозга (рисунок 2).

Дозы ионизирующего излучения при проведении SRS составляют: 15 Гр для МГМ с максимальным диаметром 3-4 см.; 18 Гр – для МГМ с максимальным диаметром 2-3 см.; 24 Гр – для МГМ с максимальным диаметром до 2 см. Доза ионизирующего излучения для

каждого очага нормируется таким образом, чтобы объем, нормальной ткани мозга, облученный дозой выше 12 Гр, не превышал 10 см³.

Сочетание SRS с ОБГМ улучшает локальный контроль появления новых метастатических очагов в мозге, однако не увеличивает ОБ и повышает риск развития нейрокогнитивных расстройств.

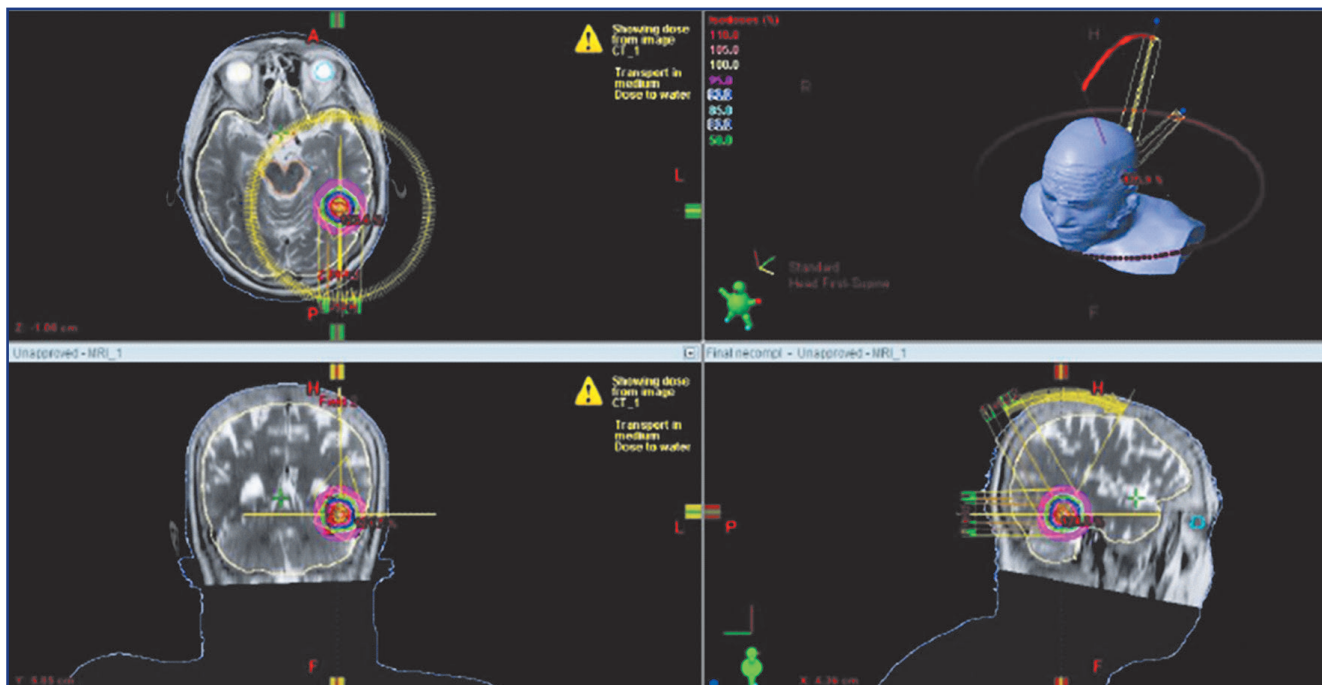


Рисунок 2 – Стереотаксическая радиохирургия (SRS) одиночного метастаза ПМЖ в головной мозг [23]

Также рекомендуется проведение SRT в режиме гипофракционирования при наличии противопоказаний к проведению хирургического лечения, наличии очага с максимальным диаметром 3см и более (без клинических проявлений масс-эффекта) или очагов любых раз-

мером, локализованных в функциональных зонах мозга (рисунок 3).

Эквивалентными режимами фракционирования являются: 3 фракции по 8 Гр, СОД = 24 Гр; 5 фракций по 6 Гр, СОД = 30 Гр; 7 фракций по 5 Гр, СОД = 35 Гр.

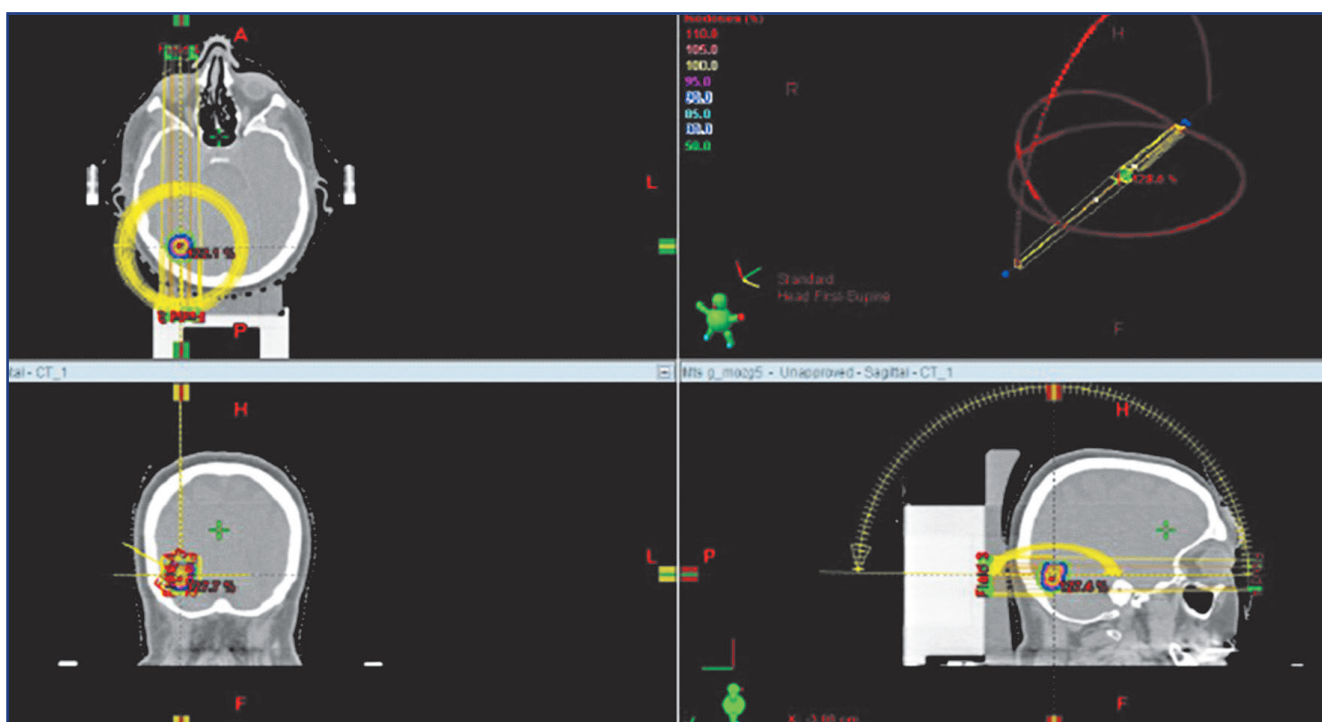


Рисунок 3 – Стереотаксическая радиотерапия (SRT) метастаза ПМЖ в головной мозг [23]

В случае наличия очагов до 3 см в диаметре проводится SRS.

У пациентов с ограниченным МПГМ (3 и менее очагов) и плохим прогнозом ОБ (индекс Карновского ≤ 70 , ECOG 2-4, RPA 3 класса, GPA 0-2 балла, множественные экстракраниальные метастазы, не контролируемые проявления экстракраниальной болезни, отсутствуют резервы системного лечения) рекомендуется проведение симптоматического лечения, ЛТ в таких случаях не показана.

Обсуждение: На сегодняшний день существуют разные режимы системной терапии, эффективные для лечения больных РМЖ с МПГМ, ряд схем продемонстрировали свою эффективность в проспективных исследованиях.

Таким образом, как показывают результаты описанных выше исследований, консервативное лечение больных мРМЖ является одной из наиболее трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Важно отметить, что в лечении больных РМЖ с МПГМ необходим мультидисциплинарный подход с учётом общесоматического статуса пациента, распространенности процесса, предшествующей терапией, доступных вариантов терапии, сопутствующих заболеваний. Больным с РМЖ, имеющим солитарные очаги в головном мозге или большие симптоматические новообразования, показано хирургическое лечение.

В рамках лечебного процесса имеют большое значение контроль над экстракраниальными очагами. Выполнение ЛТ показано тем пациентам, у кого ожидается большая выживаемость и число метастатических очагов в головном мозге ограничено. Необходимо отметить, что облучения всего объема головного мозга у данных пациентов, напротив, стараются избегать.

Заключение: Лечение больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга требует мультидисциплинарного подхода, обоснованного распространенностью процесса, предшествующей терапией, общесоматическим статусом, сопутствующими заболеваниями, доступными вариантами терапии.

Применение режимов системной лучевой терапии больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, демонстрирует более высокую эффективность в лечебных мероприятиях.

Сокращение времени лечения при SRS и SRT обеспечивает возможность полноценной жизни без выраженной неврологической симптоматики. При наличии до 5 олигометастазов при РМЖ для улучшения качества жизни эффективно применение SRS. При большем количестве метастазов, проводят тотальное облучение головного мозга.

Список использованных источников:

1. Добровольская Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы // *Вестник РНЦРР МЗ РФ*. – 2007. – №7 [Dobrovol'skaya N.Yu. Lekarstvennaya i lucheovaya terapiya v lechenii mestnorasprostrannogo i disseminirovannogo raka molochnoj zhelezy // *Vestnik RNCRR MZ RF*. – 2007. – №7 (in Russ.)]. http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v7/papers/dobro_v7.htm.
2. Нургазиев К.Ш., Талаева Ш.Ж., Чичуа Н.А., Баймахаева А.Н., Тогузбаева А.А., Омарбаева Н.А. Перспективы и возможности современной терапии больных диссеминированными формами рака молочной железы // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2013. – №2(28). – С.12-15 [Nurgaziev K.Sh., Talaeva Sh.Zh., Chichua N.A.,

Bajmaxasheva A.N., Toguzbaeva A.Ya., Omarbaeva N.A. Perspektivy i vozmozhnosti sovremennoj terapii bol'nyx disseminirovannymi formami raka molochnoj zhelezy // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana*. – 2013. – №2(28). – С.12-15 (in Russ.). http://oncojournal.kz/wp-content/uploads/2013/2013.2.28_03.pdf.

3. Levitt M., Levitt R., Silbergeld D. Controversies in the management of brain metastases // *Surg. Neurol. Int.* – 2013. – Vol. 4 (SUPPL4). – P. S231-S235. <https://dx.doi.org/10.4103%2F2152-7806.111300>;

4. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии. Руководство по проведению скрининга целевых групп женского населения на раннее выявление рака молочной железы и обеспечению его качества / под ред. д.м.н. К.Ш. Нургазиева. – Алматы, 2012. – 135 с. [Ministerstvo zdoravooxraneniya Respubliki Kazaxstan. Kazaxskij Nauchno-Issledovatel'skij Institut Onkologii i Radiologii. Rukovodstvo po provedeniyu skrininga celevykh grupp zhenskogo naseleniya na rannee vyavlenie raka molochnoj zhelezy i obespecheniyu ego kachestva / pod red. d.m.n. K.Sh. Nurgazieva. – Almaty, 2012. – 135 s. (in Russ.)]. <https://onco.kz/wp-content/uploads/2020/03/Rukovodstvo-po-skriningu-RMZH.pdf>.

5. Қайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы, 2020. – 226 с. [Қайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty, 2020. – 226 s. (in Russ.)]. https://onco.kz/wp-content/uploads/2021/02/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf

6. Surveillance Epidemiology and Results. SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer. SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/.

7. Chang C.T., Carlson R.W. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer // *Oncologist*. – 2006. – Vol. 8(6). – P. 514-520. <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.8-6-514>.

8. Гарин А.М. Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы / Новое в терапии рака молочной железы / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 1998. – С. 67-76 [Garin A.M. Slozhnye situacii, trudnye i spornye voprosy vedeniya i lecheniya bol'nyx rakom molochnoj zhelezy / Novoe v terapii raka molochnoj zhelezy / pod red. N.I. Perevodchikovoj. – M., 1998. – S. 67-76 (in Russ.)].

9. Борисов В.И. Современные тенденции в лечении метастатического рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2008. – №2. – С. 27-32 [Borisov V.I. Sovremennye tendencii v lechenii metastaticheskogo raka molochnoj zhelezy // *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. – 2008. – №2. – S. 27-32 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tendentsii-v-lechenii-metastaticheskogo-raka-molochnoj-zhelezy>.

10. Самойленко В.М., Горбунова В.А., Кошелев М.Н., Юрашко К.В. Опыт применения Таксотера в комбинации с доксорубицином в качестве химиотерапии 1-й линии у больных метастатическим раком молочной железы // *Современная онкология*. – 2006. – Т. 8, №1. – С. 67-70 [Samojlenko V.M., Gorbunova V.A., Koshelev M.N., Yurashko K.V. Opyt primeneniya Taksotera v kombinacii s doksorubicinom v kachestve ximioterapii 1-j linii u bol'nyx metastaticheskim rakom molochnoj zhelezy // *Sovremennaya onkologiya*. – 2006. – T. 8, №1. – S. 67-70 (in Russ.)]. <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26634>.

11. Гарин А.М. Прогресс в лекарственном лечении диссеминированного рака молочной железы // *Матер. V Росс. Онкол. Конф. – Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)* [Garin A.M. Progress v lekarstvennom lechenii disseminirovannogo raka molochnoj zhelezy // *Mater. V Ross. Onkol. Konf. – Rossijskoe obshhestvo klinicheskoy onkologii (RUSSCO)* (in Russ.)]. <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/23.php>. 27.03.2022.

12. Абдураимов А.Б., Кучук П.В. Диагностика метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы // *Кубан. науч. мед. вестник*. 2010. – №6 (120). – С.7-11 [Abduraimov A.B., Kuchuk P.V. Diagnostika metastaticheskogo porazheniya golovnogo mozga pri rake molochnoj zhelezy // *Kuban. nauch. med. vestnik*. 2010. – №6 (120). – S.7-11 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-metastaticheskogo-porazheniya-golovnogo-mozga-pri-rake-molochnoj-zhelezy>.

13. Halasz L., Rockhill J. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases // *Surg. Neurol. Int.* – 2013. – Vol. 4 (SUPPL4). – P. S185–S191. <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.111295>.

14. Thomas S.S., Dunbar E.M. Modern multidisciplinary management of brain metastases // *Curr. Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 34-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-009-0073-8>.

15. Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Топузов Э.Э., Палтуев Р.М., Зернов К.Ю., Аполлонова В.С., Ерещенко С.С., Петрова А.В., Жильцова Е.К., О.А. Иванова О.А. Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга // Опухоли жен. Репрод. Сист. – 2016. – Т. 12, №1. – С. 46-51 [Dashyan G.A., Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Semiglazova T.Yu., Topuzov E.E., Paltuev R.M., Zernov K.Yu., Apollonova V.S., Ereshhenko S.S., Petrova A.V., Zhil'cova E.K., O.A. Ivanova O.A. Rol' targetnoy terapii v lechenii metastaticheskogo HER-2-polozhitel'nogo raka molochnoy zhelezy s porazheniem golovnogogo mozga // Opuholi zhen. Reprod. Sist. – 2016. – Т. 12, №1. – С. 46-51 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-1-46-51>.
16. Brufsky A.M., Mayer M., Rugo H.S., Kaufman P.A., Tan-chiu E., Tripathy D., Tudor I.C., Wang L.I., Brammer M.G., Shing M., Yood M.U., Yardley D.A. Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Incidence, Treatment, and Survival in Patients from registHER // Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 17. – P. 4834-4843. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2962>.
17. Iwata H., Narabayashi M., Ito Y., Saji S., Fujiwara Y., Usami S., Katsura K., Sasaki Y. A phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2- overexpressing breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy: subset analysis of Japanese patients // Int. J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 18(4). – P. 621-628. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-012-0444-2>.
18. Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т.76, №2. – С. 70-76 [Rotin D.L. Kliniko-morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty razvitiya metastazov v golovnoy mozg // Voprosy nejrokhirurgii im. N.N. Burdenko. – 2012. – Т.76, №2. – С. 70-76 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-voprosy-nejrokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2012/2/030042-88172012210>
19. Ващенко Л.Н., Бакулина С.М., Черникова Е.Н., Тетерников А.В. Современные возможности лечения метастатического рака молочной железы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 4. – С. 165-170 [Vashchenko L.N., Bakulina S.M., Chernikova E.N., Teternikov A.V. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya metastaticheskogo raka molochnoy zhelezy // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. – 2018. – № 4. – С. 165-170 (in Russ.)]. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12204>
20. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Рак молочной железы. – Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2018: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 01 марта 2019 г., Протокол №56 [Respublikanskij centr razvitiya zdavoohraneniya MZ RK. Rak molochnoy zhelezy. – Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK – 2018: utv. Ob'edinennoj komissii po kachestvu medicinskih uslug MZ RK ot 01 marta 2019 g., Protokol №56 (in Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/рак-молочной-железы-2018/16022>.
21. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с метастатическими опухолями головного мозга. – 2014. – С. 75-92 [Rossijskoe obshhestvo klinicheskoy onkologii (RUSSCO). Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu bol'nykh s metastaticheskimi opuxolyami golovnogogo mozga. – 2014. – С. 75-92 (in Russ.)]. <https://rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/2014/06a.pdf>.
22. Алешин В.А., Бекяшев А.Х., Белов Д.М., Карахан В.Б., Медведев С.В., Митрофанов А.А., Михина З.П., Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению церебральных метастазов злокачественных опухолей. – Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России, 2014 [Aleshin V.A., Bekyashev A.X., Belov D.M., Karaxan V.B., Medvedev S.V., Mitrofanov A.A., Mixina Z.P., Moskvina E.A., Nasxletashvili D.R. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu cerebral'nykh metastazov zlokachestvennykh opuxolej. – Obshherossiyskij soyz obshhestvennykh ob'edinenij Assotsiatsiya onkologov Rossii, 2014 (in Russ.)]. <http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/53.pdf>.
23. Кайдарова Д.Р., Чичуа Н.А., Кум В.Б., Смагулова К.К., Жолдыбай Ж.Ж., Уколова Е.А., Алмабек А.Т. Диагностика и комплексная терапия метастазов рака молочной железы в головной мозг: Методическое руководство. – Алматы: КазНИИОур, 2021 – 36 с. [Kajdarova D.R., Chichua N.A., Kum V.B., Smagulova K.K., Zholdyбай Ж.Ж., Ukolova E.A., Almabek A.T. Diagnostika i kompleksnaya terapiya metastazov raka molochnoy zhelezy v golovnoy mozg: Metodicheskoe rukovodstvo. – Almaty: KazNIIOiR, 2021 – 36 s. (in Russ.)].
24. Столбовой А.В., Залаялов И.Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5, №6. – С. 88-96 [Stolbovoy A.V., Zalyalov I.F. Radiobiologicheskie modeli i klinicheskaya radiatsionnaya onkologiya // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. – 2016. – Т. 5, №6. – С. 88-96 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2016/6/12305218X2016061088>.

ТҰЖЫРЫМ

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ БАС МИЫНА ТАРАЛУЫНДАҒЫ СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯНЫҢ АСПЕКТІЛЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Т. Алмабек¹, Д.Р. Кайдарова¹, В.Б. Ким¹, И.Р. Хусаинова^{1,2}

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Сүт безі қатерлі ісігі (СБКІ) – әлемнің дамыған елдерінде әйелдер арасында кең таралған аурулардың бірі, сырқаттанушылық бойынша бірінші орынды және қатерлі ісіктер арасында өлім-жітім бойынша үшінші орынды иеленеді. Сүт безі қатерлі ісігін емдеудегі көптеген жетістіктерге қарамастан, сүт безі қатерлі ісігіндегі метастатикалық мидың зақымдануы бар науқастар үшін болжам қолайсыз болып қала береді. Бұл науқастардың өмір сүру ұзақтығы орташа есеппен бір жылға жуық. Емдеуге тиімді қол жеткізу үшін мидың МРТ-ны метионинмен контрастпен немесе ПЭТ-КТ-ны қолданумен өту кезінде олигометастаздардың саны мен мөлшерін анықтау және диагностиканың дәлдігі ерекше маңызды. Стереотаксикалық радиохирургия (SRS), стереотаксикалық радиотерапия (SRSR) сияқты емдеу әдістерінің пайда болуы өмір болжамын едәуір жақсартады. Сүт безінің карциномасы кезінде олигометастаздары бар пациенттерге жоғары технологиялық сәулелік терапияны қолдану өлім-жітімнің алдын алу болып табылады, бұл интракраниальды ошақтарды жергілікті бақылауды жақсартады, өмір сүру сапасын сақтайды және жалпы өмір сүруді жақсартады.

Зерттеудің мақсаты – Миға сүт безі қатерлі ісігінің метастаздарын сәулелік емдеу аспектілері бойынша негізгі проспективті зерттеулердің нәтижелеріне талдау жүргізу.

Әдістері: Бұл әдеби шолуда біз ми сүт безі қатерлі ісігінің метастазының сәулелік терапиясын жүргізу тәжірибесі туралы негізгі рандомизацияланған зерттеулерді қарастырдық. Зерттеуге қажетті материалдарды іздеу 2005-2020 жылдар аралығында «сәулелік терапия», «сүт безі қатерлі ісігі», «мидың метастаздар» кілт сөздерін қолдана отырып, «PubMed» дәлелді медицина базасында жүргізілді.

Нәтижелер: Сүт безі обырының олигометастаздарында 5 түзілімге дейін сәулелік терапия жүргізу-стереотаксикалық радиохирургияны (SRS) орындау кезінде жүргізілген емнің нәтижесі 5-ші өмір сүру деңгейлі пациенттер тобымен салыстырғанда жоғары, б және одан да көп түзілімдер зақымданған кезде мидың толық сәулеленуі жүргізіледі, бұл болжамды қолайсыз факторлар болып табылады. Осылайша, ретроспективті зерттеулерде мидың олигометастаздарында SRS өмір сүру сапасын жақсарту ұсынылады.

Қорытынды: Бас миының метастатикалық зақымдануы бар СБКІ-мен ауыратын науқастарды емдеу мультидисциплинарлық талдауды талап етеді, бұл процесстің таралуына, қолданылған терапияға, жалпы соматикалық жағдайымен, қатар жүретін ауруларға, терапияның қол жетімді нұсқаларына негізделген. Мидың метастатикалық зақымдануы бар СБКІ науқастарын жүйелі емдеу режимдері емдік іс-шараларда өзінің тиімділігін көрсететін бірқатар схемаларды қолданады.

Түйінді сөздер: онкология, сүт безі қатерлі ісігі, сәулелік терапия, мидың олигометастаздары.

ABSTRACT

**ASPECTS OF RADIOTHERAPY OF BREAST CANCER METASTASES TO THE BRAIN:
A LITERATURE REVIEW***A. Almabek¹, D.R. Kaidarova¹, V.B. Kim¹, I.R. Khussainova^{1,2}*¹JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer (BC) is one of the most common diseases among women in developed countries worldwide. BC ranks first in incidence and third in mortality among malignant neoplasms in women. Despite many advances in the treatment of BC, the prognosis for patients with metastatic BC remains poor. The life expectancy of these patients is usually about one year. The accuracy of diagnosis and determining the number and sizes of oligometastases by contrasted brain MRI or PET-CT with methionine is vital for effective cancer treatment. The emergence of treatment techniques, such as stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic radiotherapy (SRSR), significantly improved the disease prognosis. The use of high-tech radiation therapy in patients with oligometastases from breast carcinoma improves local control of intracranial lesions, prevents death, maintains the quality of life, and improves overall survival.

The study aimed to analyze the results of key prospective studies on aspects of radiation therapy for BC metastases to the brain.

Methods: This review included key randomized trials on the use of radiation therapy for BC metastases in the brain. The search was conducted in the PubMed database for 2005-2020 by the keywords “radiation therapy,” “breast cancer,” and “brain metastases.”

Results: Reduced treatment time due to stereotactic radiosurgery and radiotherapy allows for maintaining productive life without expressed neurological symptoms. SRS is efficient in patients with up to five oligometastases in BC. More metastases require total brain exposure, which is a poor prognostic factor. In prospective studies, SRS in BC with brain metastases is recommended to improve the quality of life.

Conclusion: The treatment of BC with brain metastases requires a multidisciplinary approach based on the prevalence of the process, previous therapy, general somatic status, comorbidities, and available therapy options. Systemic therapy for BC patients with brain metastases follows several schemes that demonstrate their therapeutic effectiveness.

Keywords: oncology, breast cancer (BC), radiation therapy, brain metastases.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р.; научный дизайн – Хусаинова И.Р.; исполнение заявленного научного исследования – Алмабек А.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Ким В.Б.; создание научной статьи – Алмабек А.Т.

Сведения об авторах:

Алмабек Айгуль Тлеуханкызы (корреспондирующий автор) – докторант, АО «КазНИИОиР», онколог-радиолог, тел. +7 701 439 3778, Алматы, пр. Абая, 91, Республика Казахстан, e-mail: aigulalmabek@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3343-4043>;

Кайдарова Дильяра Радиковна – д.м.н., академик Национальной Академии наук Республики Казахстан, председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, +7 701 711 6593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>;

Ким Виктор Борисович – д.м.н., Председатель радиологического Совета, Руководитель центра радиационной онкологии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, +7 701 744 6280, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-3568>;

Хусаинова Ильмира Рамазановна – канд. психол. наук, доцент, магистр мед. наук, АО «КазНИИОиР», Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, +7 701 999 0979, e-mail: ilmirax@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7870-5172>.