



УДК: 618.19-006.6-033.2: 616, 8311 – 07

ФАКТОРЫ РИСКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Е. ПЛОТНИКОВА
Е.М. НЕПОМНЯЩАЯ
С.В. ГРИГОРОВ

*Ростовский
научно-исследовательский
онкологический институт*

e-mail: ocns1985@gmail.com

Проведен анализ особенностей рака молочной железы (РМЖ) с метастатическим поражением головного мозга. Сформулированы основные критерии группы риска развития церебральных метастазов: возраст 45-55 лет; состояние овариально-менструальной функции на момент выявления РМЖ – пери- и постменопауза; исходная стадия процесса по классификации TNM – T2-3, N1; инфильтрирующий протоковый гистотип рака; низкая степень дифференцировки первичной опухоли; отрицательный гормон-рецепторный статус, наличие гиперэкспрессии Her2/neu, высокий уровень пролиферации; продолжительность заболевания 3 года и более; наличие РМЖ у кровных родственников; метастатическое поражение костной системы и легких; сопутствующие заболевания: цереброваскулярная патология, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, вирусные гепатиты.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в головной мозг, факторы риска.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) в течение последних десятилетий является самой распространенной онкологической патологией среди женщин практически всех стран мира. В структуре онкологической заболеваемости женского населения России с 1985 года РМЖ занимает первое место, составляя 20,5% [2, 6].

Метастатическое поражение головного мозга выявляется у 20-30% больных РМЖ. В общей группе пациентов с церебральными метастазами это второе место после рака легкого. В трети случаев интракраниальные метастазы являются единственным проявлением генерализации процесса. При этом прижизненно метастатическое поражение головного мозга диагностируется в 1,5-3 раза реже, чем на вскрытии [3, 7, 8]. Примерно у 50% больных, имеющих данное осложнение, при первичном обращении выявляют множественные или нерезектабельные церебральные метастатические очаги [1, 9].

Своевременная диагностика метастатического поражения головного мозга сохраняет возможности использования хирургических методов лечения, лучевой и химиотерапии, что позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов.

Последние годы ознаменовались появлением новых методов и технологий, использование которых облегчает раннюю диагностику данной патологии. Диагноз метастатического поражения, как правило, устанавливается после появления неврологической симптоматики и подтверждается с помощью таких современных методов нейровизуализации, как рентгеновская компьютерная (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Часто обсуждаемые вопросы касаются целесообразности проведения активного скрининга церебральных метастазов у больных РМЖ с высоким риском их развития. В связи с этим актуальной проблемой на сегодняшний день является определение критериев риска развития метастатического поражения головного мозга с целью улучшения возможностей его своевременного выявления, а также результатов комплексного лечения и качества жизни пациентов.

Цель исследования. Определить факторы риска метастатического поражения головного мозга при РМЖ на основании изучения клинико-биологических особенностей первичного очага.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 134 наблюдения пациенток, находившихся на лечении в РНИОИ с 2002 по 2012 гг. Основную группу составили 74 больные РМЖ I-IV исходных стадий с метастатическим поражением головного мозга. В контрольную группу вошли 60 больных РМЖ I-IV исходных стадий без метастатического поражения головного мозга.

Средний возраст исследуемых на момент выявления первичного очага составил 51 год.

Исследование сторонности, пораженного квадранта и клинико-анатомической формы РМЖ у больных основной группы выявило, что правая и левая молочные железы поражались примерно с одинаковой частотой – у 37 (50%) и 33 (45%) человек соответственно; доминирова-



ли узловая форма первичной опухоли (64 случая (86,5%)) и поражение верхне-наружного квадранта молочной железы (44 случая (60%)).

Состояние овариально-менструальной функции оценивалось на основании анамнестических данных, согласно классификации стадий и номенклатур репродуктивного и пострепродуктивного периодов жизни женщины (Сметник В.П., 2006) [5]. Проведенное исследование показало, что большинство больных в основной группе на момент выявления РМЖ находились в состоянии пери- и постменопаузы (35 (47%) и 22 (30%) человека соответственно).

Согласно классификации TNM, размеры и распространенность первичной опухоли чаще относились к категории T2 (34 больных основной группы (46%)) и T3 (19 больных основной группы (26%)), степень поражения регионарных лимфатических узлов – к категории N1 (31 случай в основной группе (42%)).

Большинству больных было проведено комплексное лечение первичного очага, включавшее хирургическое удаление, лучевую и химиотерапию (46 человек (62%)).

Ранее проведенные в РНИОИ исследования, касающиеся вопросов метастатического поражения головного мозга при РМЖ, установили абсолютное превалирование гистотипа инфильтрирующего протокового рака у больных с метастатическим поражением головного мозга (более 80% случаев) [1, 4]. Данное исследование подтвердило этот факт. Для углубленного изучения факторов риска церебрального метастазирования при данной патологии в контрольную группу были включены пациентки, сопоставимые по возрасту, состоянию овариально-менструальной функции, исходной стадии и гистотипу первичной опухоли с больными основной группы.

Диагноз метастатического поражения головного мозга был установлен на основании анамнеза, результатов неврологического обследования, подтвержденных данными рентгеновской компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии.

Определение экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), статуса HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67 осуществляли иммуногистохимическим методом в удаленных опухолях на парафиновых срезах с помощью коммерческого набора HercepTest фирмы DAKO (Дания).

Позитивными по содержанию как ER, так и PR, считались опухоли, давшие положительное иммуноокрашивание более чем в 10% ядер клеток.

Экспрессию белка HER2/neu оценивали по визуальной шкале с диагностикой гиперэкспрессии при окрашивании, соответствующем 3+. Результат иммуногистохимического анализа, соответствующий 1+, трактовали как отсутствие гиперэкспрессии HER2/neu. При промежуточном окрашивании (2+) дополнительно проводили FISH-анализ, позволяющий определить количество копий (амплификацию) гена HER-2/neu в ядрах клеток; при положительном результате опухоль также относили к группе гиперэкспрессии HER2/neu.

Пролиферацию оценивали по относительному числу опухолевых клеток со средней и интенсивной ядерной реакцией на Ki-67 с разделением результатов на 3 группы: низкий уровень пролиферации – до 10% Ki-67-позитивных клеток, средний – от 10 до 30%, высокий – более 30% Ki-67-позитивных клеток.

Таблица 1

Гистологическая характеристика первичной опухоли

Гистологическая характеристика РМЖ	Основная группа n=66 (абс.ч., %)	Контрольная группа n=48 (абс.ч.,%)
Гистологический тип		
Инфильтрирующий протоковый	52 (81,3%)	42 (82,3%)
Смешанный (инфильтрирующий протоковый в сочетании с другими гистотипами: дольковым, тубулярным, папиллярным, муцинозным, раком Педжета)	10 (12,7%)	1 (2%)
Инфильтрирующий дольковый	2 (3%)	4 (7,7%)
Другие гистотипы (тубулярный, муцинозный)	2 (3%)	1 (2%)
Степень дифференцировки (G)		
G1 и G2 (высокая и средняя)	16 (24%)	17 (35%)
G3 (низкая)	40 (61%)	22 (46%)
Gx (неизвестна)	10 (15%)	9 (19%)



Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$. Оценка риска проводилась посредством вычисления индекса превалирования OR. Показатели считались существенными, если превышали единицу.

Результаты и обсуждение. Морфологическая верификация первичной опухоли имела место у 66 больных (89,2%) основной группы и у 48 больных (80%) контрольной группы. Более 80% случаев в каждой группе составили больные с инфильтрирующим протоковым гистологическим типом рака. Низкая степень дифференцировки опухоли превалировала и наблюдалась у 44 больных (60%) основной и 28 больных (47%) контрольной группы (табл. 1).

Иммуногистохимическое исследование статуса ER и PR, гиперэкспрессии HER2/neu было выполнено у 31 пациентки (42%) основной и у 28 пациенток (47%) контрольной группы. Обнаружено, что в группе РМЖ с метастатическим поражением головного мозга достоверно чаще встречались больные с негативным гормон-рецепторным статусом ($p < 0,01$) и гиперэкспрессией Her2/neu ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования экспрессии рецепторов половых стероидов и гиперэкспрессии Her2/neu в образцах первичной опухоли

Иммуногистохимические показатели		Основная группа n=31 (абс.ч., %)	Контрольная группа n=28 (абс.ч., %)	Индекс превалирования OR	Достоверность различий, p
Экспрессия рецепторов половых стероидов (ER, PR)	ER+, PR+	10 (32%)	20 (71%)	0,5	$p < 0,01$
	ER-, PR-	17 (55%)	5 (18%)	3,1	$p < 0,01$
	ER+, PR-	2 (6,5%)	2 (7%)	1	$p > 0,05$
	ER-, PR+	2 (6,5%)	1 (4%)	1,5	$p > 0,05$
Гиперэкспрессия Her2/neu	присутствовала	22 (71%)	13 (46%)	1,5	$p < 0,05$
	отсутствовала	9 (29%)	15 (54%)	0,5	$p < 0,05$

Иммуногистохимическое исследование маркера клеточной пролиферации Ki-67 было проведено у 26 (35%) больных основной и 27 (45%) больных контрольной группы. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты исследования маркера клеточной пролиферации Ki-67

Уровень пролиферации	Основная группа n=26 (абс.ч., %)	Контрольная группа n=27 (абс.ч., %)	Индекс превалирования OR	Достоверность различий, p
Высокий (Ki-67 > 30%)	8 (30,8%)	3 (11%)	2,8	$p < 0,1$
Средний (Ki-67 10-30%)	14 (53,8%)	14 (52%)	1	$p > 0,1$
Низкий (Ki-67 < 10%)	4 (15,4%)	10 (37%)	0,4	$p < 0,1$

В группе РМЖ с церебральными метастазами первичная опухоль в большинстве случаев имела средний (Ki-67 10-30%) и высокий (Ki-67 > 30%) уровни пролиферации ($p < 0,1$, тенденция к достоверности различий). Реже, чем в контрольной группе, наблюдался низкий (Ki-67 < 10%) уровень пролиферации ($p < 0,1$, тенденция к достоверности различий).

Результаты анализа морфо-гистологических и иммуногистохимических особенностей РМЖ демонстрируют увеличение риска развития церебральных метастазов при негативном гормон-рецепторном статусе первичной опухоли (OR 3,1), наличии гиперэкспрессии Her2/neu (OR 1,5) и высоком уровне пролиферации (OR 2,8).

В 47 (64%) случаях церебральные метастазы развивались на фоне прогрессирования первичной опухоли, в 27 (36%) – на фоне ремиссии и стабилизации.



У 66 (89%) больных появление метастазов в головном мозге было метакронным, у 8 (11%) – синхронным по отношению к первичному очагу.

Средний временной интервал от момента диагностики РМЖ до выявления метастатического поражения головного мозга составил 44 месяца. Интервал сокращался при диффузной форме первичной опухоли, отрицательном гормон-рецепторном статусе, наличии гиперэкспрессии Her2/neu, исходной IV стадии процесса, по мере угасания функции яичников. При оценке длительности интервала в зависимости от вида лечения первичного очага максимальное значение отмечалось при комплексном лечении, минимальное – при проведении изолированной ХТ (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость среднего временного интервала от момента диагностики РМЖ до выявления церебральных метастазов от особенностей первичного очага

Особенности первичного очага	Количество больных абс.ч. (%)	Средний временной интервал от момента диагностики РМЖ до вы- явления церебральных метастазов (месяцы)
Клинико-анатомическая форма РМЖ (n=74)		
Узловая	63 (85%)	45
Диффузная	7 (9,4%)	28
Гормон-рецепторный статус (n=31)		
Положительный (ER+, PR+)	10 (32%)	44
Отрицательный (ER-, PR-)	17 (55%)	21
Гиперэкспрессия Her2/neu (n=31)		
Присутствовала	22 (71%)	19
Отсутствовала	9 (29%)	43
Стадия РМЖ (n=74)		
I-III	59 (80%)	47
IV	15 (20%)	16
Состояние овариально-менструальной функции на момент выявления РМЖ (n=74)		
Репродуктивный период	17 (23%)	61
Перименопауза	22 (30%)	46
Постменопауза	35 (47%)	28
Вид лечения первичного очага (n=74)		
Хирургическое	4 (5%)	35
Комбинированное	9 (12%)	36
Комплексное	46 (62%)	50
Изолированная ХТ	7 (10%)	14

У 48 больных (65%) основной и 17 больных (28%) контрольной группы наблюдались экстрацеребральные метастатические очаги, которые локализовались в костной системе, легких, печени, отдаленных лимфатических узлах, мягких тканях и яичниках.

У 32 пациенток (67% всех случаев экстрацеребрального метастазирования) экстрацеребральные очаги появлялись раньше церебральных, в среднем, на 14 мес. В 16 случаях (33%) от-



мечалось синхронное выявление. Основные особенности экстрацеребрального метастазирования представлены в табл. 5.

Таблица 5

Особенности экстрацеребрального метастазирования

Локализация	Основная группа n=48 (абс.ч., %)	Контрольная группа n=17 (абс.ч., %)
Костная система	31 (64,6%)	14 (82,4%)
Легкие	23 (48%)	6 (35,3%)
Печень	16 (33,3%)	5 (29,4%)
Отдаленные лимфатические узлы	17 (35,4%)	5 (29,4%)
Мягкие ткани	7 (14,6%)	2 (11,8%)
Яичники	2 (4,2%)	-

При исследовании генетических факторов выявлено, что в основной группе достоверно чаще отмечался РМЖ у кровных родственников (OR 2).

При изучении факторов, характеризующих менструальную, детородную, лактационную функции, выявлено, что риск возникновения церебральных метастазов увеличивался при отсутствии родов (OR 1,6), наличии искусственных прерываний беременности (OR 1,5), отсутствии лактации в анамнезе (OR 1,7).

При анализе сопутствующей патологии обнаружено увеличение риска церебрального метастазирования при цереброваскулярной патологии (OR 1,9), артериальной гипертензии (OR 1,7), ишемической болезни сердца (ИБС) (OR 2,3), вирусных гепатитах (OR 2,4).

Основные факторы риска церебрального метастазирования представлены в табл. 6.

Таблица 6

Факторы риска развития церебральных метастазов

Группы Фактор	Основная группа n=74 (абс.ч., %)	Контрольная группа n=60 (абс.ч., %)	Индекс прева- лирования OR	Достоверность различий, p
РМЖ у кровных родственников	27 (36,5%)	11 (18,3%)	2	p<0,02
Отсутствие родов	8 (10,8%)	4 (6,7%)	1,6	p<0,1
Искусственные прерывания беременности	66 (89,2%)	46 (76,7%)	1,5	p≤0,05
Отсутствие лактации	10 (13,5%)	5 (8,3%)	1,7	p<0,1
Цереброваскулярная патология	26 (35%)	11 (18,3%)	1,9	p≤0,05
Артериальная гипертензия	49 (66,2%)	24 (40%)	1,7	p<0,01
ИБС	30 (40,5%)	11 (18,3%)	2,3	p<0,01
Вирусные гепатиты	14 (19%)	5 (8,3%)	2,4	p<0,1

Выводы. Проведенный анализ позволил сформулировать основные критерии группы риска развития метастатического поражения головного мозга у больных РМЖ:

- возраст 45-55 лет;
- состояние овариально-менструальной функции на момент выявления РМЖ – пери- и постменопауза; репродуктивный возраст не оказывал влияния на развитие церебральных метастазов;

- исходная стадия процесса по классификации TNM – T2-3, N1;
- инфильтрирующий протоковый гистотип рака;
- отрицательный гормон-рецепторный статус первичной опухоли, наличие гиперэкспрессии Her2/neu, высокий уровень пролиферации;
- продолжительность основного заболевания 3 года и более;



- наличие РМЖ у кровных родственников;
- наличие метастатического поражения костной системы и легких;
- сопутствующие заболевания: цереброваскулярная патология, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, вирусные гепатиты.

Таким образом, динамическое наблюдение и направление больных, входящих в группу риска, на дополнительное обследование с использованием методов нейровизуализации позволяет своевременно выявить метастатическое поражение головного мозга, повышает эффективность лечения, позволяя сохранить качество жизни.

Литература

1. Айрапетов, К.Г. Новые подходы в диагностике, профилактике и лечении метастатического поражения головного мозга у онкологических больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.Г. Айрапетов ; Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. – Ростов-н/Д, 2006. – 46 с.
2. Кулигина, Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Е.Ш. Кулигина // Практическая онкология. – 2010. – Т.11, №4. – С. 203-216.
3. Летагин, В.П. Оценка распространенности и современные подходы к раннему выявлению и комплексному лечению внутримозговых метастазов рака молочной железы / Летагин В.П. // Материалы 11 российского онкологического конгресса (Москва, 20-22 ноября 2007 г.). – М, 2007. – С.49.
4. Сакун, П.Г. Разработка организационных форм диагностики метастатического поражения центральной нервной системы: автореф.дис. ... канд. мед. наук /П.Г. Сакун ; Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. – Ростов-н/Д, 2006. – 23 с.
5. Сметник, В.П. Медицина климактерия / В.П. Сметник. – Ярославль: Литера, 2006. – 848 с.
6. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. – 198 с.
7. Brainmetastasessecondarytobreastcancer: symptoms, prognosisandevolution / D. Oltean [etal.] // Tumori. – 2009. – № 95. – P. 697-701.
8. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer / O. Graesslin [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2010. – Vol. 28, № 12. – P. 2032-2038.
9. Primary tumor characteristics as potential prognostic factors in brain metastases from breast cancer / C. Nieder [et al.] // Journal of cancer science and therapy. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 70-73.

RISK FACTORS FOR BRAIN METASTASES IN BREAST CANCER

V.E. PLOTNIKOVA
E.M. NEPOMNYASCHAYA
S.V. GRIGOROV

*Rostov Cancer Research
 Institute*

e-mail:ocns1985@gmail.com

The primary tumor features in patients with breast cancer with brain metastases were analyzed. The criteria of risk group for brain metastasis were identified and including age 45-55 years; perimenopausal and postmenopausal status; initial stage according the TNM classification – T2-3, N1; infiltrating ductal carcinoma histology; histological grade of primary tumor 3; negative hormone receptor status, Her2/neu overexpression, high level of proliferation; time from initial diagnosis of breast cancer 3 years and more; the presence of breast cancer in blood relatives; the presence of bone and lung metastases; the presence of such comorbidities as hypertension, cerebrovascular disease, coronary disease, viral hepatitis.

Keywords: breast cancer, brain metastases, risk factors.