

*Г.А. Паньшин*

## **Первичный рак молочной железы в сочетании с первичными злокачественными опухолями головного мозга (краткий обзор литературы)**

ФБГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва

Множественные первичные злокачественные новообразования у одного человека считаются хорошо установленным явлением с зарегистрированной распространенностью в диапазоне от 0,73 до 11,7%. Однако синхронная категория этих новообразований, которая обнаруживается либо одновременно, либо в течение 6 мес с момента постановки диагноза первой первичной злокачественной опухоли, считается менее распространенной. При этом, развитию данного клинического состояния способствуют многочисленные факторы риска, такие как генетическая предрасположенность, иммуносупрессия, курение, химиотерапия и ионизирующее излучение, однако, точная патофизиология этого процесса до настоящего времени остается окончательно неясной.

В данном кратком литературном обзоре предпринята попытка оценить вероятность сочетания первичного рака молочной железы с одновременным развитием первичных опухолей головного мозга.

**Ключевые слова:** множественные первичные злокачественные новообразования, рак молочной железы, опухоли головного мозга

### **Введение**

Современное специальное адекватное высокотехнологичное лечение множественных первичных злокачественных новообразований (МПЗН), представляющих одновременно большое число опухолей различного патогенетического происхождения, которые могут быть, как синхронными, так и метастатическими, представляет собой оригинальный клинический сценарий, поднимающий целый ряд диагностических, этиологических и терапевтических проблем и предопределяющий разработку многопрофильной командой высокопрофессиональных врачей-специалистов различного профиля наиболее оптимальных вариантов специального лечения в создавшейся довольно редкой и необычной клинической ситуации.

Число пациентов с первичными множественными злокачественными новообразованиями постепенно увеличивается в связи с возрастающей

в настоящее время их выживаемостью на основе достижений в области диагностических методов и терапевтических возможностей, использующих мультидисциплинарный подход в лечении данной категории онкологических больных.

Необходимо отметить, что феномен МПЗН был впервые описан Бильротом Т. и Реймером Г. в конце XIX в. [1], и с тех пор было зарегистрировано несколько случаев двойных или даже тройных первичных злокачественных новообразований [1–3]. При этом, новообразования могут быть как синхронными, так и метастатическими и могут появляться в одном органе или в нескольких органах одновременно. Согласно предложениям Moertel С. и соавт., синхронные новообразования определяются как опухоли, возникающие в течение 6 мес после постановки диагноза предыдущей злокачественной опухоли, а метастатические — как раки, которые появляются через 6 мес после первой диагностированной опухоли [2]. При этом следует подчеркнуть, что несмотря на то, что было предложено множество изменений в определении МПЗН, широко распространенный данный диагноз, в основном, до настоящего времени, основан на критериях, описанных Уорреном С. еще в далеком 1932 г. Эти критерии требуют, чтобы каждая опухоль имела четкую клиническую картину и гистологическое подтверждение злокачественности, должна быть топографически отличной и разделенной здоровой слизистой оболочкой (не менее 2 см нормальной слизистой оболочки между двумя опухолями в одной и той же области), поражения не должны быть метастазами друг друга [3].

Касаясь непосредственно рака молочной железы, следует подчеркнуть, что во всем мире за последние десятилетия выживаемость больных после современного специального лечения данной онкологической патологии существенно улучшилась. В то же время, из-за его высокой и продолжающейся растущей заболеваемости в развитых странах, в настоящее время когорта выживших достаточно велика, что предопределяет возможность долгосрочного наблюдения и изучения общих факторов риска и последствий проведенного специального лечения.

На сегодняшний день рак молочной железы является наиболее распространенным раком (21%) среди женщин и второй по значимости причиной смертности от злокачественных новообразований. При этом, ежегодная смертность от рака молочной железы превышает только смертность от рака легких [4]. Напротив, опухоли головного мозга встречаются относительно редко и обнаруживаются, в частности, при вскрытии с распространенностью от 1 до 2% [5]. При этом, хотелось бы подчеркнуть тот факт, что в научной литературе, даже в самых ранних исследованиях, имеется лишь несколько сообщений о связи между раком молочной железы и развивающейся в последующем опухолью головного мозга [6–9]. В то же время, уже в более поздних исследованиях и, в частности, работе Custer B.S. и соавт. в 2002 г. был продемонстрирован повышенный риск развития, в частности, менингиомы головного мозга у пациентов с первичным раком молочной железы [10]. Более того, во всеобъемлющей монографии — отчете Национального института рака (National Cancer Institute, NCI, США), был представлен анализ данных о втором первичном раке, полученных в рамках Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), охватывающий 11 млн. человеко-лет и наблюдения за 2 млн. случаев, диагностированных в период с 1973 по 2000 гг., со средним сроком наблюдения за пациентами 8,2 года. При этом, например, было подчеркнуто, что первоначально тенденция заболеваемости раком молочной железы в сочетании с опухолями головного мозга только для населения Дании демонстрирует замечательную корреляцию с течением времени. Полученные предварительные данные потребовали продолжения дальнейшего изучения этого обстоятельства и уже анализ конечных результатов (SEER) данных за 1993–2000 г. показал, что у женщин с диагнозом рака молочной железы до 40 лет был повышенный риск развития первичной опухоли головного мозга и, напротив, значительно более низкий риск, близкий к риску для населения в целом, наблюдался у женщин с аналогичным диагнозом в возрасте 50–59 лет. При этом, наиболее частыми наблюдаемыми типами опухолей головного мозга были менингиома (24%) и глиома (21%) [11]. В связи с полученными данными, указывающими на то, что у женщин в пременопаузе, страдающих раком молочной железы, существует повышенный риск развития опухоли головного мозга, а у женщин в постменопаузе присутствует какой-то определенный защитный механизм, препятствующий этому явлению, можно предположить, что именно гормональный статус (эстроген и прогестерон) может играть вполне определенную роль в риске развития

второй первичной опухоли головного мозга. Хотелось бы подчеркнуть, что, хотя этиология опухолей головного мозга, в основном, неизвестна, но, как правило, менингиомы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и, по сообщениям ряда авторов, они весьма часто развиваются во время беременности, когда повышаются гормональные уровни эстрогена и прогестерона [12].

Общеизвестно, что пациентки с первичными злокачественными опухолями молочной железы и наличием в ней положительных рецепторов эстрогена, получают после окончания специального лечения нестероидный препарат тамоксифен, который также применяется в ряде случаев и при глиомах, являющихся самыми распространенными первичными опухолями головного мозга, различающимися по степени злокачественности, подчеркивая, тем самым, теорию эстрогенной роли в развитии глиом [13].

Так, например, исследование Janguang Ji и соавт. показало, что женщины с первичным раком молочной железы, которые не получали тамоксифен, имели повышенный риск развития менингиомы головного мозга. И, напротив, женщины, получавшие тамоксифен после специального лечения по поводу рака молочной железы, имели риск развития менингиомы, близкий к риску для населения в целом [14]. Следует также подчеркнуть, что недавние генетические исследования показали определенную связь между геном предрасположенности к раку молочной железы в связи с присутствием мутаций в гене *BRCA2*, анемией Фанкони и опухолями головного мозга (медуллобластомой), которые составляют новую синдромную ассоциацию [15]. При этом, Bethke L. и соавт. показали, что комплексный анализ вариантов гена репарации ДНК обнаружил также связь между *BRCA-1* и менингиомой [16].

Таким образом, в целом, связь между первичной менингиомой головного мозга и первичным раком молочной железы чаще всего наблюдается у женщин в возрасте 50–70 лет, где играют роль экзогенные гормоны и, что особенно интересно, обе опухоли экспрессируют на своих клеточных мембранах функциональные рецепторы прогестерона и эстрогена.

В то же время, согласно литературным данным, связь между первичным раком молочной железы и, в частности, высокозлокачественными глиомами головного мозга до последнего времени была не так распространена, как связь между раком молочной железы и другими первичными злокачественными опухолями в общей популяции. Хотелось бы отметить тот факт, что еще до начала XXI в. в научной литературе появлялись только отдельные сообщения, описывающие одну или двух пациенток с доказанными, в частности, первичными высокозлокачественными глиомами

головного мозга с предыдущим анамнезом рака молочной железы [17, 18–20].

В то же время, уже в начале XXI в., в связи, в первую очередь, с развитием современной высокотехнологической диагностической техники, стали появляться данные о более значительном числе больных с первоначальным раком молочной железы, у которых в последующем диагностировалась первичная высокозлокачественная опухоль головного мозга. Так, например, Малуф Ф. и соавт. в 2002 г. повторно провели ретроспективное исследование 21 пациента с гистологическим диагнозом мультиформной глиобластомы, анапластической астроцитомы или анапластической олигодендроглиомы после предварительного специального лечения первичной солидной опухоли или гематологического злокачественного новообразования. При этом, было выявлено, что у 5 из них первоначально был рак молочной железы [21]. Уже в 2005 г. Piccirilli M. и соавт. представили относительно небольшие, но все же довольно значимые на тот момент данные, касающаяся 11 пациенток с перенесенными злокачественными опухолями молочной железы, у которых, в последующем, была выявлена глиобlastома головного мозга. При этом, средний возраст постановки диагноза рака молочной железы составлял 42,9 года, а среднее время между постановкой диагноза и клиническим проявлением глиобластомы составляло 18 лет [22]. В то же время, уже в 2017 г. Zacharia B.E. и соавт. была проведена оценка эпидемиологических особенностей, а также молекулярных и клинических характеристик глиобластомы головного мозга как развившегося второго рака. При этом, из выявленных в их медицинском учреждении 2164 пациентов, у которых в период с 2007 по 2014 гг. была диагностирована глиобlastома головного мозга, у 170 из них (7,9%) оказались предшествующие злокачественные новообразования со средним интервалом развития 79 мес, из которых рак молочной железы выявлен у 32 пациенток (18,8%) [23].

Таким образом, приведенные данные предопределяют необходимость проведения в данной клинической ситуации тщательной рентгенологической оценки вновь возникшего опухолевого поражения головного мозга и проведения, при этом, обязательной биопсии, даже несмотря на то, что ряд авторов, в том числе и Малуф Ф. и соавт. указывают на то, что эта ассоциация может быть обусловлена случайностью или связана с благоприятной длительной выживаемостью больных раком молочной железы, позволяющей развиваться в более позднем возрасте второй злокачественной опухоли, в частности, в головном мозге [21].

Правда есть и некоторые другие исследователи, которые возражают против такого совпадения, предлагая возможные общие этиопатогенетические механизмы, способствующие развитию

данной клинической ситуации, такие, например, как наличие синдромов рака молочной железы (редкие аутосомно-доминантные синдромы Ли Фраумени и Коудена), а также наличие фактора генетических изменений гормонального статуса (*BRCA1-2*) и предшествующие химиотерапия и облучение при реализации специального лечения рака молочной железы [24, 25].

Также касаясь роли гормонального статуса при первичном раке молочной железы, влияющего на развитие второй первичной высокозлокачественной опухоли головного мозга, хотелось бы подчеркнуть тот факт, что до настоящего времени не было выявлено никакой связи, в частности, между мутацией зародышевой линии *BRCA1* с глиобlastомой головного мозга. При этом, очередным подтверждением данного обстоятельства явились относительно недавние исследования Boukettoucha M. и соавт., которые основываясь на собственном сообщении о двух клинических случаях с тройным негативным раком молочной железы пришли к выводу о том, что, выявленная ими патогенная мутация зародышевой линии *BRCA1* и одновременная экспрессия белка-супрессора опухоли, сохраняющаяся в глиобlastоме головного мозга, позволяют предположить, что она (мутация *BRCA1*) не способствует ее развитию [26].

В то же время, на сегодняшний день нам удалось найти лишь одно сообщение о связи, однако, уже между мутациями *BRCA2* и развитием глиобластомы головного мозга, касающееся, при этом, также тройного негативного рака молочной железы, с последующей диагностикой глиобластомы головного мозга [27].

### Заключение

В настоящее время описание клинических случаев по сочетанию первичного рака молочной железы с первичными злокачественными опухолями головного мозга имеет фундаментальное значение, поскольку они вносят большой вклад в развитие медицинских знаний, генерируя новые гипотезы и выступая в качестве стимула для научного сообщества к их проверке. Эти исследования отображают особенно редкую клиническую картину, а предоставленные, при этом, первые доказательства эффективности реализуемого терапевтического протокола, заслуживают более подробного изучения.

Таким образом, требуются дальнейшие долгосрочные эпидемиологические исследования более крупных когорт, целью которых является определение возможной связи между первичным раком молочной железы и развитием одновременно особенно высокоагрессивной злокачественной опухоли головного мозга, которые могут иметь решающее значение для установ-

ления общих факторов риска развития данной клинической ситуации и ее патогенетических механизмов, а также разработки лучших вариантов специального лечения обеих опухолей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Billroth T, Reimer G. Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Auflage, Berlin. 1889. Die Allgemeine chirurgische pathologie und therapie In: G.Reimer (ed.) P. 908.
2. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple Primary Malignant Neoplasms. II. Tumors of Different Tissues or Organs // *Cancer*. 1961;14:231–237. doi:10.1002/1097-0142(196103/04)14:2<231::AID-CNCR2820140203>3.0.CO;2-2. PMID: 13771653
3. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study // *Am J Cancer*. 1932;16:1358–141.
4. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer // *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):257S–69S.
5. Green JR, Waggener JD, Kriegsfeld BA. Classification and incidence of neoplasms of the central nervous system // *Adv Neurol*. 1976;15:51–55.
6. Schoenberg B, Christine B, Whisnant J. Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites // *Neurology*. 1975;25(8):705–12. doi:10.1212/wnl.25.8.705. Corpus ID:38425062.
7. Poyhonen L, Heikkinen J, Vehkalahti I. Two different primary tumors of the brain in a patient with breast cancer // *Eur J Nucl Med*. 1979;4:483–484.
8. Gastaut JL, Koeppl MC, Alliez MB et al. Triple tumor association: breast cancer, meningioma and glioblastoma // *Rev Neurol* 1987;143:753–758.
9. Helseth A, Mørk SJ, Glatte E. Neoplasms of the central nervous system in Norway. V. Meningioma and cancer of other sites. An analysis of the occurrence of multiple primary neoplasms in meningioma patients in Norway from 1955 through 1986 // *APMIS*. 1989;97(8):738–44.
10. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women // *Cancer*. 2002;94:1626–1635.
11. Curtis RE, Freedman DM, Ron E et al. (2006) New Malignancies among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 9–14.
12. Hsu DW, Efirid JT, Hadley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations // *Journal of Neurosurgery*. 1997;113–120. (10.3171/jns.1997.86.1.0113). PMID: 8988089. doi:10.3171/jns.1997.86.1.0113
13. Weiliang He, Ran Liu, Shao-Hua Yang, Yuan. Chemotherapeutic effect of tamoxifen on temozolomide-resistant gliomas. 2015 Mar;26(3):293–300. PMID: 25535979. PMCID: PMC4310775. doi:10.1097/CAD.000000000000197
14. Jianguang Ji, Jan Sundquist, Kristina Sundquist. Association of tamoxifen with meningioma: a population-based study in Sweden // *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(1):29–33. PMID: 25642792. PMCID: PMC4885544. doi:10.1097/CEJ.000000000000133
15. Kenneth Offit, Orna Levrán, Brian Mullaney et al. Shared Genetic Susceptibility to Breast Cancer, Brain Tumors, and Fanconi Anemia // *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(20):1548–51. doi:10.1093/jnci/djg072
16. Bethke L, Murray A, Webb E et al. Comprehensive Analysis of DNA Repair Gene Variants and Risk of Meningioma // *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(Issue 4):270–276. doi:10.1093/jnci/djn004
17. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF. Supratentorial low grade astrocytomas in adults // *Neurosurgery*. 1993;32:554–559.
18. Ogasawara K, Ogawa A, Shingai J et al. Synchronous multiple primary malignant tumors accompanied by glioblastoma // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1986;26:908–912.
19. Kobayashi S, Kojo N, Miyagi J et al. Results of the surgical treatment of metastatic brain tumors // *No Shinkei Geka*. 1985;13:825–830.
20. Friedman CD, Mccarthy JR. Multiple primary malignant neoplasms // *IMJ Ill Med J*. 1982;161:115–116.
21. Maluf FC, DeAngelis LM, Raizer JJ, Abrey LE. High-grade gliomas in patients with prior systemic malignancies // *Cancer*. 2002;94:3219–3224.
22. Piccirilli M, Salvati M, Bistazzoni S et al. Glioblastoma multiforme and breast cancer: report on 11 cases and clinico-pathological remarks // *Tumori*. 2005;91:256–260.
23. Zacharia BE, DiStefano N, Mader MM et al. Prior malignancies in patients harboring glioblastoma: an institutional case-study of 2164 patients // *J Neurooncol*. 2017;134(2):245–251. doi:10.1007/s11060-017-2512-y
24. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms // *Science*. 1990;250:1233–1238.
25. Li J, Yen C, Liaw D et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer // *Science*. 1997;275:1943–1947.
26. Meriem Boukerroucha, Claire Josse, Karin Segers et al. BRCA1 germline mutation and glioblastoma development: report of cases. *BMC // Cancer*. 2015;15:181. PMID: 25880076. PMCID: PMC4377178. doi:10.1186/s12885-015-1205-1
27. Raufi A, Alsharedi M, Khelfa Y, Tirona M. Bilateral Triple-Negative Invasive Breast Cancer with a BRCA2 Mutation, and Glioblastoma: A Case Report and Literature Review // *J Breast Cancer*. 2017;20(1):108–111. doi:10.4048/jbc.2017.20.1.108. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28382102.

Поступила в редакцию 15.10.2021 г.

G.A. Panshin

### Primary breast cancer in combination with primary malignant brain tumors (a brief review of the literature)

Russian Scientific Center of Roengenoradiology of Russia, Moscow

Multiple primary malignancies in one person are considered to be a well-established phenomenon with a registered prevalence ranging from 0.73 to 11.7%. However, the synchronous category of these neoplasms, which is detected either simultaneously or within 6 months of the diagnosis of the first primary malignant tumor, is considered less common. At the same time, numerous risk factors contribute to the development of this clinical condition, such as genetic predisposition, immunosuppression, smoking, chemotherapy and ionizing radiation, however, the exact pathophysiology of this process remains completely unclear to date.

In this brief literature review, an attempt is made to assess the probability of a combination of primary breast cancer with the simultaneous development of primary brain tumors.

**Key words:** multiple primary malignancies, breast cancer, brain tumors