



*Д.Р. Субботина<sup>1</sup>, К.А. Сулин<sup>2</sup>, К.А. Чиждова<sup>2</sup>, С.В. Трущелева<sup>2</sup>,  
 И.А. Курносов<sup>3</sup>, И.Ю. Белов<sup>3</sup>, А.В. Карташев<sup>4</sup>, В.Ю. Чиркин<sup>4</sup>, Д.А. Гуляев<sup>2</sup>*

## Гибридные хирургические технологии в структуре лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Ведение.** В настоящее время стратегические направления и тактические приемы лечения солидных церебральных метастазов интуитивно понятны и патогенетически обоснованы. На этом фоне подходы к санации кистозных церебральных метастазов кажутся не столь однозначны. Вышеизложенное диктует необходимость внедрения в клиническую практику научно обоснованных гибридных технологий лечения кистозных церебральных метастазов.

**Цель исследования.** Изучение возможности лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы (РМЖ) с применением гибридных хирургических технологий.

**Материалы и методы.** Нами обследованы и пролечены 162 пациентки с метастазами РМЖ в головной мозг. В исследование вошли 15 женщин в возрасте от 32 до 73 лет, у которых верифицированы кистозные церебральные метастазы. В зависимости от объема и соотношения кистозного и солидного компонентов применялся следующий подход: в том случае, когда мы понимали, что после удаления жидкости объем солидного компонента составил бы 10 см<sup>3</sup> и менее — первым этапом проводилась стереотаксическая аспирация, а затем — радиохирургическое лечение (СРХ). При ожидаемом остаточном объеме солидной части (после предполагаемой аспирации кисты) более 10 см<sup>3</sup> выполнялась резекция опухоли и дальнейшая СРХ. Когда общий объем метастаза не превышал 10 см<sup>3</sup>, применялось только СРХ.

**Результаты.** Число пациенток с кистозными опухолями (n = 15) среди всех больных с церебральными метастазами РМЖ (n = 162) составило 9,3 %. Средний объем опухоли до лечения составлял 27,5 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 17,8; Q<sub>3</sub> 37,4), после лечения — 8,3 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 7,05; Q<sub>3</sub> 10,35). 3 (20 %) пациентам проведено только СРХ, в 8 случаях (53,3 %) выполнялась предварительная аспирация с последующим облучением, 4

пациентам (26,7 %) выполнена микрохирургическая резекция с последующим СРХ ложа опухоли. В группе СРХ медианный объем опухоли был уменьшен с 9,3 см<sup>3</sup> до 3,7 см<sup>3</sup> (2,3; 4,6 см<sup>3</sup>), в группе дренирования и СРХ с 37,5 см<sup>3</sup> до 8,2 см<sup>3</sup> (1,9; 12,1 см<sup>3</sup>), в группе микрохирургии с последующей СРХ с 21,1 см<sup>3</sup> до 4,9 см<sup>3</sup> (1,8; 7,1 см<sup>3</sup>).

**Заключение.** Нами не было выявлено достоверных различий в отдаленных результатах между исследуемыми группами. Использование гибридных хирургических технологий и дифференцированной тактики их выбора может обеспечить достижение приемлемого качества жизни в условиях высокой автономности.

**Ключевые слова:** кистозные церебральные метастазы; рак молочной железы; радиохирurgia; стереотаксическая аспирация

Для цитирования: Субботина Д.Р., Сулин К.А., Чиждова К.А., Трущелева С.В., Курносов И.А., Белов И.Ю., Карташев А.В., Чиркин В.Ю., Гуляев Д.А. Гибридные хирургические технологии в структуре лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(3):462-469. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-462-469

### Введение

Совершенствование комплексных методов лечения пациентов со злокачественными опухолями позволяет обеспечить высокие показатели их общей выживаемости и приемлемый статус автономности. Вместе с тем, отмечается неуклонный рост как абсолютного, так и относительного числа больных с метастатическим поражением головного мозга [1]. Такое явление обусловлено целым рядом объективных факторов, из которых наиболее значимым является увеличение продолжительности онкологического процесса и повышение информативности нейровизуализационной диагностики [2]. В настоящее время

стратегические направления и тактические приемы лечения как одиночных, так и множественных солидных церебральных метастазов интуитивно понятны, патогенетически обоснованы и потому активно обсуждаются на страницах научно-практических изданий как общепонятной, так и нейрохирургической направленности [3]. На этом фоне подходы к санации кистозных церебральных метастазов, составляющих около 10 % от общего числа такого рода новообразований, кажутся не столь однозначными. Очевидно, что классическая нейрохирургическая резекция в виду понятных технических ограничений и, в первую очередь, крайней субъективности границы опухоли, не позволяет добиться схожей с солидными новообразованиями эффективности вмешательства. С другой стороны, использование методов стереотаксической лучевой терапии (СРХ) в данных клинических наблюдениях весьма ограничено. Такие опухоли в связи с, как правило, большим объемом, принято облучать уменьшенными дозами для снижения рисков специфических для данной методики осложнений. По данным Н.С. Рап опухоли с кистозным компонентом объемом более 10 см<sup>3</sup> не поддаются локальному контролю только с применением СРХ [4]. Все вышеизложенное диктует необходимость внедрения в клиническую практику научно обоснованных гибридных технологий лечения кистозных церебральных метастазов.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы (РМЖ) с применением гибридных хирургических технологий.

### Материалы и методы

В период с 2017 по 2022 гг. в отделении нейрохирургии № 5 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, в радиотерапевтическом отделении № 2 ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы и пролечены 162 пациентки с метастазами РМЖ в головной мозг. Получено разрешение на проведение исследования согласно протокола Этического комитета № 9 от 09.12.2020, а также информированные согласия пациентов на участие в исследовании. Критериями включения были: 1) отсутствие предшествующего хирургического лечения и/или лучевой терапии церебральных метастазов РМЖ; 2) не более 4 церебральных метастазов по данным МРТ головного мозга; 3) по крайней мере 1 метастаз с кистозным компонентом; 4) оценка KPS  $\geq$  60; и 5) гистологическая верификация РМЖ. В исследование вошли 15 женщин в возрасте от 32 до 73 лет. Медиана возраста составила 47,29 года (Q<sub>1</sub> 37,5; Q<sub>3</sub> 57,5). На первом этапе были выделены критерии кистозных церебральных метастазов. Нами было принято решение относить любой метастаз с кистозным компонентом к этой категории новообразований, т. к. наличие кисты, вне зависимости от общего объема опухоли, определяет дальнейшую тактику лечения. Обследование проводилось по стандартному про-

токолу, включающему клинические, лабораторные исследования и методы нейровизуализации для больных нейрохирургического и онкологического профилей.

На основании компьютерного моделирования в программе 3D Slicer определяли общий объем опухоли, ее кистозного компонента и, рассчитанного вероятного значения остаточного размера неоплазмы после удаления жидкости, применяли 3 различных хирургических подхода. В наблюдениях с общим объемом метастаза, не превышающим 10 см<sup>3</sup>, применялось только СРХ. Если путем удаления жидкостного компонента создавались предпосылки к уменьшению остаточного объема новообразования до 10 см<sup>3</sup> и менее, первым этапом проводилась стереотаксическая аспирация, а затем — СРХ. В прочих случаях: при ожидаемом остаточном объеме солидной части (после предполагаемой аспирации кисты) более 10 см<sup>3</sup> выполнялась резекция опухоли и дальнейшая СРХ.

Послеоперационный МР-контроль проводился каждые 3 мес. и в случаях клинического ухудшения. Ответ на проводимое лечение, стабилизация процесса или прогрессирование определялась согласно критериям RANO для метастатических опухолей головного мозга. Неврологический статус оценивался до и после операции, а также совместно с интерпретацией данных МР-контроля. Функциональный статус пациентов и степень социальной адаптации больных определялись на основании шкал Карновски и ECOG.

Хирургическое вмешательство в объеме дренирования опухолевой кисты проводилось при помощи оптической навигации Medtronic. Нейронавигация осуществлялась с применением системы Medtronic Navigation StealthStation 7.0, основанной на использовании пассивной беспроводной оптической триангуляции. На основе данных предоперационного планирования, анализа и обработки серии снимков МРТ/КТ с шагом не более 1 мм, проводилась топографическая ориентация, расчёт траектории хирургического действия. СРХ выполнялась на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion. Планирование СРХ осуществлялось с использованием станции Leksell Gamma Plan 10.1.1.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик — StatSoft.Inc). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, измерением центральной тенденции (среднее значение, медиана, межквартильный размах).

### Результаты

Число пациенток с кистозными неоплазмами (n = 15) среди всех больных с церебральными метастазами РМЖ (n = 162) составило 9,3 %. Стабилизация экстракраниального процесса на момент лечения по данным контрольных обследований была достигнута у 60 % (n = 9) пациенток, экстракраниальные метастазы диагностированы у 80 % (n = 12). На разных этапах лечения основного заболевания все пациенты получали системную терапию (неoadьювантную, адьювантную, ПХТ при прогрессировании, паллиативную полихимиотерапию) по схемам, соответствующим биологическим характеристикам первичной опухоли в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами. 46,7 % (n = 7) пациен-

там с гиперэкспрессией и/или амплификацией HER2/неу, согласно результатам генетического исследования, назначена таргетная терапия. Единичные метастатические очаги в головном мозге были выявлены в 53,3 % случаев (n = 8), олигометастазы (2–4 метастатических очага в головном мозге) в 46,7 % (n = 7). Канцероматоз мозговых оболочек в области метастатического очага выявлен у двух пациентов (13,3 %). В зависимости от биологической структуры первичной опухоли большинство составили не люминальный HER2+ РМЖ (53,3 %, n = 8) и

базальноподобный РМЖ (40 %, n = 6), реже люминальный В HER2- РМЖ (6,7 %, n = 1), другие типы в исследовании представлены не были (табл. 1).

Медианное значение по шкале Карновского при поступлении 70 % (60; 80 %), при выписке 80 % (60; 90 %), по Шкале ECOG при поступлении 1 балл (0–2), при выписке 1 балл (0–2). Средний койко-день в стационаре составил 4. Средний объем опухоли до лечения составлял 27,5 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 17,8; Q<sub>3</sub> 37,5), после лечения 8,3 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 7,05; Q<sub>3</sub> 10,35).

**Таблица 1. Характеристика включенных в анализ пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг (МГМ) / Table 1. Characteristics of patients with breast cancer brain metastases included in the study**

Клинический критерий	Число абс. %. Медиана (Q1;Q3)	
Количество	n = 15	
Возраст	47,29 (37,5; 53,5)	
Статус системного процесса, экстракраниальные Mts		
Стабилизация	60 % (n = 9)	
Экстракраниальные Mts	80 % (n = 12)	
Mts в головном мозге		
Единичные	53,3 % (n = 8)	
Олигометастазы	46,7 % (n = 7)	
Канцероматоз оболочек	13,3 % (n = 2)	
Биологический тип РМЖ		
Не люминальный HER2 +	53,3 % (n = 8)	
Базальноподобный	40 % (n = 6)	
Люминальный В HER2 -	6,7 % (n = 1)	
Объем лекарственной противоопухолевой терапии		
НАПХТ	53,3 % (n = 8)	
АПХТ	33,3 % (n = 5)	
ППХТ	13,3 (n = 2)	
Химиотерапия в т. ч. в составе схем ТС, ТАС, CAF, CMF, FAC, AC	100 % (n = 15)	
Таргетная терапия	46,7 % (n = 7)	
Гормональная противоопухолевая терапия	13,3 % (n = 2)	
Ингибиторы костной резорбции	20 % (n = 3)	
Ингибиторы ароматазы	6,7 (n = 1)	
Индекс Карновского		
При поступлении	70 % (60; 80 %)	
При выписке	80 % (60; 90 %)	
Объем лечения		
СРХ	20 % (n = 3)	
Аспирация + СРХ	53,3 %(n = 8)	
Хирургия + СРХ	26,7 % (n = 4)	
Динамика объема опухоли		
	До лечения	После лечения
СРХ	9,3 см <sup>3</sup>	3,7 см <sup>3</sup> (2,3; 4,6 см <sup>3</sup> )
Аспирация + СРХ	37,5 см <sup>3</sup>	8,2 см <sup>3</sup> (1,9; 12,1 см <sup>3</sup> )
Хирургия + СРХ	21,1 см <sup>3</sup>	4,9 см <sup>3</sup> (1,8; 7,1 см <sup>3</sup> )

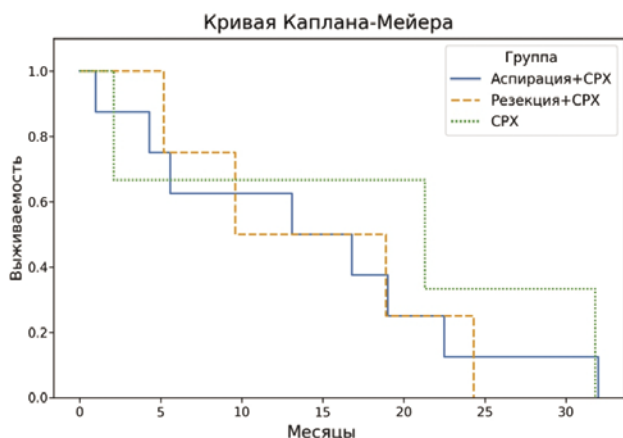


Рис. 1. Общая выживаемость пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы в зависимости от метода лечения по модели Каплана-Мейера

3 (20 %) пациентам проведена СРХ, в 8 случаях (53,3 %) выполнялась предварительная аспирация с последующим облучением, 4 пациентам (26,7 %) выполнена микрохирургическая резекция с последующей СРХ на ложе опухоли.

Радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож проведено в объеме от 15 до 24 Гр по 50 % изодозе в зависимости от объема опухоли.

В группе СРХ медианный объем опухоли был уменьшен с 9,3 см<sup>3</sup> до 3,7 см<sup>3</sup> (2,3; 4,6 см<sup>3</sup>), в группе дренирования и СРХ с 37,5 см<sup>3</sup> до 8,2 см<sup>3</sup> (1,9; 12,1 см<sup>3</sup>), в группе микрохирургии с последующей СРХ с 21,1 см<sup>3</sup> до 4,9 см<sup>3</sup> (1,8; 7,1 см<sup>3</sup>).

Средняя продолжительность наблюдения составила 13,1 мес. (от 1 до 39 мес.). При этом нами не было выявлено достоверных различий в отдаленных результатах между исследуемыми группами. Медиана общей выживаемости составила 16,8 мес. (Q<sub>1</sub> 10,1; Q<sub>3</sub> 21,5), показатели общей выживаемости не зависели от применяемого метода лечения (рис. 1).

Период без церебрального рецидивирования на сроках 2, 6 и 12 мес. составил 86,7, 66,7 и 46,7 % во всех группах. В единичных случаях после радиохирургического лечения выявлены только локальный и локальный и лептоменингеальный рецидивы. После проведения дренирования и аспирации кистозного компонента с последующей СРХ выявлены 2 случая локального и 1 дистантного рецидивирования с канцероматозом. В 3 случаях дистантного метастазирования проведено хирургическое вмешательство. Из 8 пациентов (53,3 %) с не люминальным HER2+ подтипом первичной опухоли локальный рецидив выявлен у 3 (20 %), локальный рецидив и лептоменингеальная диссеминация (ЛМД) в 1 случае (6,7 %). У пациентов с базальноподобным раком чаще других отмечены вновь выявленные метастазы (n = 4, 26,7 %), при этом в 1 случае (6,7 %) совместно с ЛМД. В 3 случаях

(20 %) с отдаленной церебральной прогрессией проведено облучение всего головного мозга, 6 пациентам (40 %) потребовалось проведение второго этапа СРХ. Осложнений, связанных с хирургическим вмешательством или лучевой терапией, выявлено не было.

### Обсуждение

Прогноз у больных с кистозными церебральными метастазами РМЖ крайне неблагоприятный, медиана выживаемости без лечения составляет в среднем 1–2 мес. [5]. После микрохирургической резекции продолжительность жизни составляет в среднем 12,7 мес., а при использовании радиохирургических методик — 14,85 мес. [6]. Гибридные методики и дифференциальный подход к лечению в наших наблюдениях позволили достичь общей выживаемости в 16,8 мес., при этом у пациенток в 46,6 % случаев отсутствовали признаки церебрального прогрессирования.

Очевидно, что радиохирургические методики менее травматичны и позволяют эффективно облучить неоплазмы в функционально-значимых областях, риск повреждения которых в ходе микрохирургической резекции крайне высок. Такие технологии являются более безопасными для пожилых, коморбидных пациентов и больных с коагулопатиями [7]. Основным препятствием для этого способа является объем новообразования. Так по данным Т. Jung и соавт., средний объем кистозных метастазов составлял 18,6 см<sup>3</sup>, варьируя от 8 до 72,3 см<sup>3</sup> [8]. Кроме этого, осложнения, которые возникают при облучении метастазов, коррелируют не столько с общей лучевой нагрузкой, сколько с объемом облучаемого очага относительно низкой дозой (10–12 Гр) — так называемым дозо-объемным эффектом. По данным Flickenger и соавт., была найдена зависимость вероятности постлучевого некроза от объема, облученного дозой 12 Гр (V<sub>12</sub>) [9]. В результате сформулировано требование, обуславливающее значение V<sub>12</sub> < 10 см<sup>3</sup> [10].

Выбор тактики лечения пациентов начинается с расчета всего объема опухоли и кистозной ее составляющей на этапе предоперационной подготовки с применением компьютерного планирования. Если объем кистозного компонента превышает 10 см<sup>3</sup>, целесообразно проведение предварительной стереотаксической аспирации. Если такие манипуляции не могут привести к приемлемому уменьшению размеров, мы проводили микрохирургическую резекцию с последующим облучением. Применение СРХ в самостоятельном виде или сразу после дренирования возможно в том случае, если диаметр остаточного солидного компонента ограничен 3 см [11].

Наш опыт сводится к проведению локального облучения непосредственно в первые 5 дней после аспирации кисты. Это позволяет снизить риск местного рецидива и повторного вмешательства, а также уменьшить срок пребывания больного в стационаре, что особенно важно для данной группы пациентов. При увеличении этого срока увеличивается угроза повторного накопления кистозной жидкости, что, в свою очередь, сводит к минимуму предшествующее лечение или требует повторной операции [12]. Sadik и соавт. отмечают, что повторное накопление жидкости при условии одномоментного выполнения этих процедур в один день наступило в 23,9 % случаев (11 из 46 кистозных метастазов) [13]. С целью профилактики такого развития событий Lv Junhui и соавт. рекомендуют установку резервуара Оммая [14]. Однако вероятность возникновения инфекционных осложнений, ассоциированных с указанной имплантацией у данной когорты пациентов весьма значима и составляет 5,5–8 % [15], что побуждает нас ограничивать применение данной технологии. В нашем исследовании не было отмечено повторного накопления жидкости после одномоментной аспирации.

Принято считать, что хирургическое воздействие в отношении церебральных метастазов, будь то аспирация или микрохирургическая резекция, стимулирует развитие ЛМД. Данное состояние считается крайне неблагоприятным: при отсутствии лечения средняя продолжительность жизни составляет 4–6 недель [16]. На наш взгляд этот процесс следует связывать не с хирургической техникой, а с молекулярно-генетическим вариантом РМЖ. Наиболее частым гистологическим типом, при котором развивается ЛМД, является лобулярная карцинома — 17–28 % от общего числа случаев, а внутренним биологическим ее подтипом — тройной негативный (ТН) РМЖ — до 40 % среди пациентов с ЛМД и в 3,5 раза чаще представлен среди пациентов с канцероматозом мозговых оболочек, чем среди всей популяции РМЖ [17, 18]. Это обусловлено изменениями в механизме клеточной адгезии: лобулярная карцинома характеризуется мутацией гена CDH1, приводящей к потере экспрессии E-кадгерина. Из-за нарушения регуляции E-кадгерина межклеточные контакты утрачивают свою функцию, и опухоль приобретает фенотип, склонный к нарушению целостности эпителия, стимулированию ангиогенеза и тканевой инвазии [19]. Другим предполагаемым механизмом ЛМД является нарушение регуляции в работе гематоэнцефалического барьера. Исследование, проведенное Voire и соавт., на моделях головного мозга мышей с ЛМД показали, что взаимодействие между молекулой компонента С3 и ее рецептором на клетках сосуди-

стого сплетения приводило к повреждению ГЭБ и миграции компонентов плазмы в ликвор, где они начинали действовать как факторы роста опухолевых клеток [20]. Следовательно, ЛМД стоит рассматривать не как осложнение хирургического вмешательства, а как естественное течение онкологического процесса.

Другой значимой проблемой, связанной с выбором методов лечения кистозных метастазов, является лучевой некроз. Как было упомянуто, риск развития последнего значительно возрастает при увеличении лучевой нагрузки, что делает актуальной тактику предварительной аспирации кистозной полости для уменьшения объема облучаемого очага. В противном случае, большая лучевая нагрузка на крупный метастаз может привести к образованию на месте облучаемого очага дополнительной кистозной полости как составного компонента постлучевого некроза от 0,9 % в случае первичной процедуры до 33,3 % в случае более чем 4-кратного облучения, что увеличит масс-эффект опухоли и нивелирует результаты проведенного ранее лечения [21]. Следует отметить, что решение облучить крупный метастаз без предварительного уменьшения объема кистозного компонента, но меньшей дозой, может не только быть неэффективным, но и оказаться стимулирующим для роста опухоли [22, 23].

### Заключение

Несмотря на очевидные успехи в терапии онкологических больных, все же несомненно, что ожидаемая продолжительность жизни пациенток с кистозными метастазами РМЖ в головной мозг крайне ограничена. В таком случае целью мультидисциплинарной команды является обеспечение приемлемого качества жизни в условиях высокой автономности. Использование гибридных хирургических технологий и дифференцированной тактики их выбора может обеспечить достижение указанного результата. Ведь с позиций пациент ассоциированной медицины научный поиск подразумевает не сравнение различных терапевтических опций с целью выбора единственной, а подбор наиболее эффективных методов и их комбинаций с учетом биологических характеристик самого неопластического процесса и индивидуальных особенностей конкретного больного.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Участие авторов*

Субботина Д.Р. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Сулин К.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Чинова К.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Трущелева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Курносоев И.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Белов И.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Карташев А.В. — написание текста рукописи, редактирование;

Чиркин В.Ю. — написание текста рукописи, редактирование;

Гуляев Д.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2020;31(4):481-488. doi:10.1016/j.nec.2020.06.001.
- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511-21. doi:10.1093/neuonc/nox077.
- Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-74. doi:10.1093/neuonc/now241.
- Pan HC, Sheehan J, Stroila M, et al. Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):128-33. doi:10.3171/jns.2005.102.s\_supplement.0128.
- Kim M, Cheok S, Chung LK, et al. Characteristics and treatments of large cystic brain metastasis: radiosurgery and stereotactic aspiration. *Brain Tumor Res Treat*. 2015;3(1):1-7. doi:10.14791/btrt.2015.3.1.1.
- Ebinu JO, Lwu S, Monsalves E, et al. Gamma knife radiosurgery for the treatment of cystic cerebral metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):667-71. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.06.043.
- Franzin A, Vimercati A, Picozzi P, et al. Stereotactic drainage and Gamma Knife radiosurgery of cystic brain metastasis. *J Neurosurg*. 2008;109(2):259-67. doi:10.3171/JNS/2008/109/8/0259.
- Jung TY, Kim IY, Jung S, et al. Alternative treatment of stereotactic cyst aspiration and radiosurgery for cystic brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(4):234-41. doi:10.1159/000362935.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(3):485-90. doi:10.1016/s0360-3016(97)89481-3.
- Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):419-24. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.980.
- Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer*. 2021;124(1):142-155. doi:10.1038/s41416-020-01175-y.
- Oshima A, Kimura T, Akabane A, et al. Optimal implantation of Ommaya reservoirs for cystic metastatic brain tumors preceding Gamma Knife radiosurgery. *J Clin Neurosci*. 2017;39:199-202. doi:10.1016/j.jocn.2016.12.042.
- Sadik ZHA, Hanssens PEJ, Verheul JB, et al. Stereotactic cyst aspiration directly followed by Gamma Knife radiosurgery for large cystic brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(2):343-350. doi:10.1007/s00701-020-04273-1.
- Lv J, Wu Z, Wang K, et al. Case report: Clinical and procedural implications of Ommaya reservoir implantation in cystic brain metastases followed by radiosurgery treatment. *Front Surg*. 2022;9:901674. doi:10.3389/fsurg.2022.901674.
- Noda R, Akabane A, Kawashima M, et al. Fractionated Gamma Knife radiosurgery after cyst aspiration for large cystic brain metastases: case series and literature review. *Neurosurg Rev*. 2022;45(5):3457-3465. doi:10.1007/s10143-022-01835-y.
- Trifiletti DM, Romano KD, Xu Z, et al. Leptomeningeal disease following stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol*. 2015;124(3):421-7. doi:10.1007/s11060-015-1854-6.
- Mollica L, Leli C, Puglisi S, et al. Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: a systematic review of current evidence on diagnosis, treatment and prognosis. *Drugs Context*. 2021;10:2021-6-6. doi: 10.7573/dic.2021-6-6.
- Sacco K, Muhammad A, Saleem W, et al. Leptomeningeal carcinomatosis as the primary presentation of relapse in breast cancer. *Oncol Lett*. 2016;12(2):779-782. doi:10.3892/ol.2016.4745.
- Corso G, Pravettoni G, Galimberti V, et al. Clinical implication of E-cadherin deficiency in lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):751-752. doi:10.1007/s10549-018-5051-0.
- Boire A, Zou Y, Shieh J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis. *Cell*. 2017;168(6):1101-1113.e13. doi:10.1016/j.cell.2017.02.025.
- Alattar AA, Carroll K, Hirshman BR, et al. Cystic formation after stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *World Neurosurg*. 2018;114:e719-e728. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.066.
- Redmond KJ, De Salles AAF, Fariselli L, et al. Stereotactic radiosurgery for postoperative metastatic surgical cavities: A critical review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(1):68-80. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.04.016.
- Park K, Bae GH, Kim WK, et al. Radiotherapy for brain metastasis and long-term survival. *Sci Rep*. 2021;11(1):8046. doi:10.1038/s41598-021-87357-x.

Поступила в редакцию 21.12.2022  
 Прошла рецензирование 13.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*D.R. Subbotina<sup>1</sup>, K.A. Sulin<sup>2</sup>, K.A. Chizhova<sup>2</sup>,  
S.V. Truscheleva<sup>2</sup>, I.A. Kurnosov<sup>2</sup>, I.Yu. Belov<sup>3</sup>,  
A.V. Kartashev<sup>4</sup>, V.Yu. Chirkin<sup>4</sup>, D.A. Gulyaev<sup>2</sup>*

### Hybrid surgical technologies in the treatment of cystic cerebral metastases of breast cancer

<sup>1</sup>North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Introduction.** At present, there is a clear understanding and solid scientific foundation for the strategic directions and tactical approaches in treating solid cerebral metastases. However, the choice of treatment for cystic cerebral metastases presents a more complex challenge. This disparity emphasizes the urgent need to integrate scientifically validated hybrid treatment technologies for cystic cerebral metastases into routine clinical practice.

**Aim.** To explore the potential of utilizing hybrid surgical technologies in the treatment of cystic cerebral metastases of breast cancer.

**Materials and methods.** We conducted a comprehensive examination and treatment of 162 female patients with breast metastases to the brain. The study included 15 women aged between 32 and 73 years, who were diagnosed with cystic cerebral metastases. The treatment approach was determined based on the volume and proportion of the cystic and solid components. In cases where the anticipated removal of fluid

would result in a solid component volume of 10 cm<sup>3</sup> or less, stereotactic aspiration was performed as the initial step, followed by stereotactic radiosurgery (SRS). For cases with an expected residual volume of the solid component exceeding 10 cm<sup>3</sup> after presumed cyst aspiration, tumor resection was conducted, followed by subsequent SRS. When the total volume of metastases did not exceed 10 cm<sup>3</sup>, SRS alone was administered.

**Results.** Among all patients with cerebral metastases from breast cancer (n = 162), the number of patients with cystic neoplasms (n = 15) accounted for 9.3 %. The mean tumor volume before treatment was 27.5 cm<sup>3</sup> (Q1 17.8; Q3 37.4), which reduced to 8.3 cm<sup>3</sup> (Q1 7.05; Q3 10.35) after treatment. In 3 cases (20 %), only SRS was performed, while in 8 cases (53.3 %), preliminary aspiration followed by radiation therapy was conducted. Microsurgical resection with subsequent tumor bed SRS was performed in 4 patients (26.7 %). In the SRS group, the mean tumor volume decreased from 9.3 cm<sup>3</sup> to 3.7 cm<sup>3</sup> (2.3; 4.6 cm<sup>3</sup>), in the aspiration and SRS group from 37.5 cm<sup>3</sup> to 8.2 cm<sup>3</sup> (1.9; 12.1 cm<sup>3</sup>), and in the microsurgery group with subsequent SRS from 21.1 cm<sup>3</sup> to 4.9 cm<sup>3</sup> (1.8; 7.1 cm<sup>3</sup>).

**Conclusion.** We did not identify any significant differences in long-term outcomes between the study groups. The use of hybrid surgical technologies and a differentiated approach in their selection can contribute to achieving an acceptable quality of life in conditions of high autonomy.

**Keywords:** cystic cerebral metastases; breast cancer; radiosurgery; stereotactic aspiration

**For citation:** Subbotina DR, Sulin KA, Chizhova KA, Truscheleva SV, Kurnosov IA, Belov IYu, Kartashev AV, Chirkin VYu, Gulyaev DA. Hybrid Surgical Technologies in the Treatment of Cystic Cerebral Metastases of Breast Cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):462–469. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-462-469

### Сведения об авторах

*Субботина Дарья Романовна*, аспирант кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, +7(812)303–50–00; мл. науч. сотр. отдела нейроонкологии и эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439–95–55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0836-4960>, SPIN-код 8244-1435, [subbotina737@yandex.ru](mailto:subbotina737@yandex.ru).

*Сулин Константин Андреевич*, аспирант, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, +7(812)702–37–03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6794-2420>, [konstantinsulin92@gmail.com](mailto:konstantinsulin92@gmail.com).

*Чиждова Ксения Александровна*, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, +7(812)702–37–03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7443-0500>, [ginger\\_cat98@icloud.com](mailto:ginger_cat98@icloud.com).

*Трущелева Светлана Валерьевна*, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, +7(812)702–37–03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-4976>, SPIN-код 7669-7205.

*Курносков Иван Александрович*, заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, мл. науч. сотр. отдела нейроонкологии и эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439–95–55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>, SPIN-код 9131-7381, [ivkurnosov@gmail.com](mailto:ivkurnosov@gmail.com).

*Белов Игорь Юрьевич*, канд. мед. наук, врач-нейрохирург, ст. науч. сотр. отдела нейроонкологии и эндоскопии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439–95–55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2473-2671>, SPIN-код 1024-1402; [belov\\_igor@list.ru](mailto:belov_igor@list.ru).

*Карташев Артем Владимирович*, канд. мед. наук, врач-радиотерапевт, ст. науч. сотр. отдела лучевых и комбинированных методов лечения, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758,

Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, +7(812)439-66-93, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>, SPIN-код 5675-9516, [arxiator@mail.ru](mailto:arxiator@mail.ru).

*Чиркин Владислав Юрьевич*, канд. мед. наук, врач-нейрохирург, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, +7(812)439-66-93, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1131>, SPIN-код 2940-3562, [9831766@mail.ru](mailto:9831766@mail.ru).

*Гуляев Дмитрий Александрович*, д-р мед. наук, доц., гл. науч. сотр. НИЛ интегративных нейрохирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, +7(812)702-37-03, [pmu@almazovcentre.ru](mailto:pmu@almazovcentre.ru); Руководитель научного отдела нейроонкологии и эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>, SPIN – код 1612-8261, [gulyaevd@mail.ru](mailto:gulyaevd@mail.ru).

*Subbotina Daria Romanovna*, PhD student at Prof. A.L. Polenov Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia, +7 (812) 303-50-00; N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str, Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, email: [subbotina737@yandex.ru](mailto:subbotina737@yandex.ru), +7(812)439-95-55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0836-4960>; SPIN-код 8244-1435.

*Sulin Konstantin Andreevich*, PhD student, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03; email: [konstantinsulin92@gmail.com](mailto:konstantinsulin92@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6794-2420>.

*Chizhova Kseniya Alexandrovna*, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03; email: [ginger\\_cat98@icloud.com](mailto:ginger_cat98@icloud.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7443-0500>.

*Truscheleva Svetlana Valerievna*, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-4976>, SPIN-code: 7669-7205.

*Kurnosov Ivan Alexandrovich*, Head of the Department of Neuro-oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str, Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, +7(812)439-95-55, email: [ivkurnosov@gmail.com](mailto:ivkurnosov@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>, SPIN-code: 9131-7381.

*Belov Igor Yurievich*, PhD (Med.), MD, Neurosurgeon, National Medical Senior Researcher at the Research Division of Neuro-Oncology and Endoscopy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, +7(812)439-95-55, email: [belov\\_igor@list.ru](mailto:belov_igor@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2473-2671>, SPIN-code: 1024-1402.

*Kartashev Artem Vladimirovich*, PhD (Med.), MD, Radiotherapist, Senior Researcher at the Department of Radiation and Combined Methods of Treatment, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, +7(812)439-66-93, email: [arxiator@mail.ru](mailto:arxiator@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>, SPIN-code: 5675-9516.

*Chirkin Vladislav Yurevich*, PhD (Med.), MD, Neurosurgeon, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [9831766@mail.ru](mailto:9831766@mail.ru), +7(812)439-66-93, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1131>, SPIN-code: 2940-3562.

*Gulyaev Dmitry Alexandrovich*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Chief Researcher of the Institute of Integrative Neurosurgical Technologies, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03, email: [pmu@almazovcentre.ru](mailto:pmu@almazovcentre.ru); N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, +7(812)439-95-55, email: [gulyaevd@mail.ru](mailto:gulyaevd@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>, SPIN-code: 1612-8261.