

А.С. Балканов, В.Б. Метелин, И.А. Василенко

ТОТАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Контактное лицо: Андрей Сергеевич Балканов, e-mail: andreybalkanov@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность. Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) оказывает существенное негативное влияние на продолжительность жизни пациентов раком молочной железы (РМЖ). Ведется интенсивный поиск мультимодального подхода, который бы позволил разработать наиболее эффективные методы лечения метастатического поражения ГМ.

Материал и методы: В исследование включены 40 пациентов РМЖ, у которых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностировано метастатическое поражение ГМ. В качестве основного метода лечения использовано тотальное облучение (ТО) ГМ до 30 Гр (3 Гр). Медиана возраста составила 48 (31 – 70) лет. В 75 % случаев установлен нелюминальный подтип РМЖ, у 57,5 % пациентов – РМЖ T₂, у 70 % пациентов – N₀.

Результаты. Медиана продолжительности жизни после проведения ТО ГМ составила 12 (1 – 99) мес., 6-месячная выживаемость – 70 %, 12-месячная выживаемость – 47,5 %. Риск гибели достоверно повышался (HR=3,309; 95 % CI: 1,184 – 9,250, *p*=0,023) у пациентов, у которых временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до рецидива в ГМ составлял не более 24 мес. У таких пациентов продолжительность жизни составила всего 9,5 (1,0 – 96,0) месяцев и была достоверно ниже (*p*=0,0136), чем в группе, где аналогичный временной интервал составлял более 24 месяцев – 30 (2,0–99,0) месяцев.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что эффективность ТО ГМ у пациентов с метастатическим поражением ГМ при РМЖ наиболее высокая в случае, если временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до метастатического поражения ГМ составляет более 24 мес.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в головной мозг, тотальное облучение головного мозга, выживаемость.

Для цитирования: Балканов А.С., Метелин В.Б., Василенко И.А. Тотальное облучения головного мозга при метастатическом поражении у больных раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №6. С. 71–74

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-71-74

Введение

Уровень смертности среди пациентов раком молочной железы (РМЖ) остается стабильно высоким в течение длительного времени и составляет 7,5 % – 16,5 на 100 тыс. населения [1, 2]. Среди причин гибели пациентов РМЖ прежде всего отмечают развитие метастатического поражения паренхиматозных органов, которое наблюдается у 20 % таких пациентов в среднем через 29 мес после выявления первичной опухоли [3,4]. Метастазы печени диагностируют в 5,1 % случаев, метастазы лёгких – в 19 % случаев. Медиана продолжительности жизни пациентов РМЖ после выявления метастазов в паренхиматозные органы составляет 31 мес [3].

Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) развивается у 4,4 – 14,2 % пациентов РМЖ [3, 5, 6]. Значительно чаще метастатическое поражение ГМ диагностируется при HER2 позитивном и трижды негативном РМЖ – у 38 % и 30–50 % пациентов соответственно. При выявлении люминального подтипа РМЖ риск метастатического поражения ГМ составляет всего 14 % [7–9]. В 17–39,1 % случаев метастатическое поражение ГМ является единственным симптомом прогрессирования РМЖ [6, 10]. Значительно чаще диагностируется множественное метастазирование (более 3 метастазов) в ГМ – в 71,2 % случаев [11].

Интервал между выявлением первичного РМЖ и метастатическим поражением ГМ в среднем составляет 35–40 мес и значительно превышает аналогичный интервал до метастазирования в паренхиматозные органы (12 мес). Следует отметить, что в случае люминального подтипа РМЖ метастазы в ГМ диагностируются в среднем через 47–58 мес. У пациентов с HER2 позитивным и трижды негативным подтипами РМЖ интервал до выявления метастатического поражения ГМ короче и составляет всего 27 мес [7, 12].

Лучевая терапия (стереотаксическая радиохирurgia/ тотальное облучение) является наиболее часто применяемым методом лечения метастатического поражения ГМ,

в том числе при РМЖ. Так, тотальное облучение (ТО) ГМ (в том числе в сочетании со стереотаксической радиохирургией) используется у 55 % пациентов, ТО ГМ в сочетании с резекцией метастаза – у 30 % пациентов. Резекция метастаза в ГМ в самостоятельном режиме осуществляется реже – лишь у 17 % пациентов [7, 13].

Медиана выживаемости после завершения лучевой терапии у пациентов РМЖ с метастатическим поражением ГМ составляет всего 13,8 мес [14]. В случае если применяется только ТО, продолжительность жизни не превышает 5,5–11,5 мес [6, 10, 15, 16]. Наиболее продолжительная безрецидивная (в головном мозге) выживаемость наблюдается после локального лечения (лучевая терапия/резекция) среди пациентов HER2+/HR+ подтипом РМЖ – 24 месяца. Среди пациентов с трипленегативным подтипом РМЖ этот показатель составляет всего 7 мес.

Целью настоящего исследования является оптимизация применения ТО при метастатическом поражении ГМ за счет выявления факторов, оказывающих позитивное влияние на продолжительность жизни больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование в период с 2013 по 2015 гг. включены 40 больных РМЖ, у которых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ диагностировано метастатическое поражение. В качестве основного вида лечения у них применялось ТО ГМ в режиме СОД 30 Гр (РОД 3 Гр) на фоне ежедневного внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 4–8 мг. Включены пациенты с люминальным подтипом (А/В), HER2 позитивным и трипленегативным подтипами РМЖ. Индекс Карновского у пациентов, включенных в исследование, составлял не менее 80 %. За объем мишени (CTV) принимали весь головной мозг, контур PTV располагался на расстоянии 0,5 см кнаружи от контура CTV. Только у 2 пациентов с олигометастатическим поражением ГМ выполнена резекция метастаза.

Продолжительность жизни в настоящем исследовании определяли как интервал времени с момента начала ТО ГМ до даты смерти пациента или даты последнего осмотра пациента. Для изучения влияния на продолжительность жизни некоторых факторов, характеризующих клиническое состояние пациентов, использовали модель пропорциональных рисков Кокса (негативный прогноз – HR >1, благоприятный прогноз – HR <1) и метод Каплана – Мейера. Статистическая разница считалась достоверной в случае $p < 0,05$. В число факторов включили в том числе такие показатели процесса метастазирования, как временной интервал с момента выявления первичного РМЖ до манифестации симптомов отдаленного метастазирования (кости и висцеральные органы) и временной интервал до рецидива в ГМ, то есть временной интервал с момента манифестации симптомов отдаленного метастазирования до выявления метастатического поражения ГМ. Интервал до рецидива в ГМ оценивали, как 0 мес в случае одновременного выявления отдаленных метастазов в костях/паренхиматозных органах и в ГМ (в том числе выявление метастазов в ГМ как единственного симптома прогрессирования РМЖ).

Результаты

Медиана возраста 40 пациентов РМЖ, включенных в настоящее исследование, составила 48 (31–70) лет. У большинства пациентов диагностирован нелюминальный подтип РМЖ – 30 (75 %) пациентов (26 пациентов – трижды негативный подтип; 4 пациента – HER2 позитивный подтип) T₂ РМЖ – у 23 (57,5 %) пациентов, N₀₋₁ РМЖ – у 28 (70 %) пациентов и множественное (более 2 метастазов) метастатическое поражение ГМ – у 27 (67,5 %) пациентов. В исследование так же включены 4 пациента первично-метастатическим РМЖ, у которых метастатическое поражение ГМ установлено при дальнейшем прогрессировании (табл. 1). Метастатическое поражение ГМ как проявление 1 рецидива диагностировано у 22 (55 %) пациентов, причем у 14 (35 %) пациентов – метастатическое поражение ГМ являлось единственным признаком 1 рецидива. У 18 (45 %) пациентов метастатическое поражение ГМ диагностировано в процессе прогрессирования РМЖ после 1-го рецидива.

Медиана продолжительности жизни 40 больных РМЖ после проведения ТО ГМ составила 12 (1 – 99) месяцев (рис. 1), 6-месячная выживаемость была равна 70 %, 12-месячная выживаемость – 47,5 %.

Таблица 1

Характеристики больных РМЖ для которых в качестве основного вида лечения метастатического поражения головного мозга использовалось тотальное облучение
Characteristics of breast cancer patients for whom total irradiation was used as the main type of treatment for metastatic brain damage

Показатели	n	%
количество пациентов	40 (%)	100
Возраст (лет)	48 (31 – 70)	
Лечение		
тотальное облучение	38	95
езекция+тотальное облучение	2	5
Люминальный подтип	10	25
Нелюминальный подтип	30	75
T ₁	1	2,5
T ₂	23	57,5
T ₃	9	22,5
T ₄	7	17,5
N _{0/1}	28	70
N _{2/3}	12	30
Первично-метастатический рак молочной железы	4	10

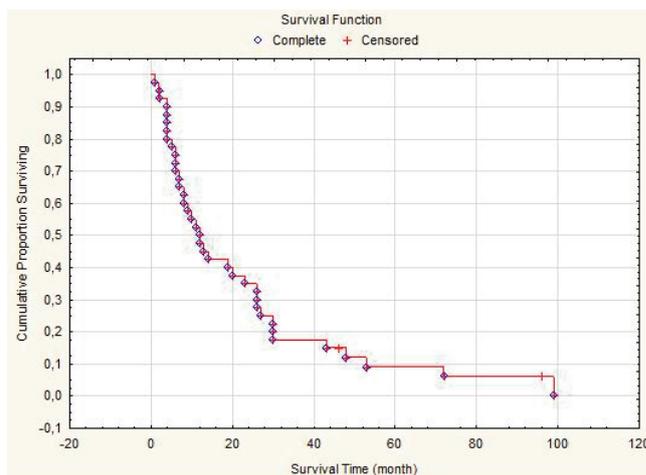


Рис. 1. Продолжительность жизни пациентов раком молочной железы после проведения тотального облучения головного мозга по поводу метастатического поражения (метод Каплан – Мейера)
 Fig. 1. Life expectancy of patients with breast cancer after total brain irradiation for metastatic lesions (Kaplan–Meier method)

Использование модели пропорциональных рисков Кокса для выявления зависимости продолжительности жизни после ТО ГМ и некоторых показателей, характеризующих исходную стадию РМЖ или процесс метастазирования (табл. 2), показало, что риск гибели достоверно повышался (HR=3,309; 95 % CI: 1,184 – 9,250, $p=0,023$) у тех пациентов, у которых временной интервал до рецидива в ГМ составлял не более 24 мес. У таких пациентов медиана продолжительности жизни после ТО составила 9,5 (1,0–96,0) мес и была достоверно ниже ($p=0,0136$), чем в группе, где аналогичный временной интервал составлял свыше 24 мес – 30 (2,0–99,0) месяцев (рис. 2). Остальные анализируемые признаки не оказывали существенного влияния на продолжительность жизни после ТО при метастатическом поражении ГМ у пациентов РМЖ.

Обсуждение

Неблагоприятными предикторами высокого риска развития метастазов в ГМ у пациентов РМЖ является возраст менее 35 лет, низкая дифференцировка опухоли (grade 3), трижды негативный/HER2 позитивный подтипы

Таблица 2.

Анализ влияния клинических показателей на продолжительность жизни после проведения тотального облучения головного мозга по поводу метастатического поражения при раке молочной железы с использованием модели пропорциональных рисков Кокса
Analysis of the effect of some clinical indicators on life expectancy after total brain irradiation for metastatic lesions in breast cancer using the Cox proportional risks model

Признак	HR	95 % CI	p value
Возраст (<=50 лет; >50 лет)	0,905	0,466–1,755	0,767
T (1–2; 3–4)	0,889	0,453–1,743	0,732
N (0–1; 2–3)	0,975	0,480–1,980	0,945
M (0;1)	0,792	0,229–2,741	0,713
Морфологический подтип (люминальный /нелюминальный)	1,450	0,512–4,110	0,485
Количество метастазов ГМ (солитарный /множественные)	1,687	0,737–3,863	0,216
Парез (нет/есть)	1,451	0,5–4,122	0,502
анемия (нет/есть)	1,308	0,475–3,600	0,603
Интервал до 1-го рецидива (>24мес; <=24мес.)	0,825	0,380–1,790	0,626
Интервал до рецидива в ГМ (>24 мес; <=24мес)	3,309	1,184–9,250	0,023

РМЖ и метастатическое поражение 4 и более лимфоузлов [9]. Возникновение метастазов в ГМ сочетается с резким снижением продолжительности жизни, одной из причин которого считают низкую эффективность лекарственных препаратов, в большинстве своем не проникающих сквозь гематоэнцефалический барьер, что и обуславливает их недостаточный цитотоксический эффект в отношении метастазов вышеуказанной локализации. Причиной снижения продолжительности жизни также является низкая степень мобильности пациентов с метастатическим поражением ГМ, что приводит к оказанию специализированной и/или высокотехнологической помощи в неполном объеме.

В настоящее время ведется активный поиск наиболее эффективных способов лечения метастазов РМЖ в ГМ, среди которых прежде всего следует отметить дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). Используют как ТО ГМ, так и стереотаксическую радиохирургию (СТРХ). Последнюю применяют при ограниченном числе метастазов – не более 3–4 очагов и при условии, что их диаметр не превышает 3 см. Преимуществом СТРХ считают низкую степень повреждения когнитивной функции ГМ по сравнению с ТО [17]. В случае применения ТО ГМ достигается более высокая безрецидивная (в ГМ) выживаемость вне зависимости от диаметра метастазов и их числа [7]. После завершения ТО однолетняя выживаемость составляет 25 %, двухлетняя выживаемость – 10 % [6]. В случае выявления олигометастазов ГМ рассматривается возможность использования хирургического лечения. Продолжительность жизни после локального лечения (резекция и ДЛТ) метастатического поражения ГМ не превышает 17 мес. Однолетняя выживаемость составляет 58 %, двухлетняя – 39 % [7].

В настоящем исследовании мы установили достаточно высокие показатели продолжительности жизни (12 мес) и однолетней выживаемости (47,5 %) после ТО у пациентов РМЖ с метастатическим поражением ГМ. Важно отметить, что указанные выше результаты получены у пациентов, большинство из которых имели нелиминальный, другими словами, более агрессивный подтип РМЖ (75 % случаев). Считаем, что данный факт может указывать на высокую эффективность ТО именно в этой группе пациентов.

На продолжительность жизни в нашем исследовании не оказывали существенного влияния такие показатели как возраст пациентов, исходные показатели TNM опухоли и количество метастазов в ГМ. Вместе с тем уста-

новлено, что наблюдается достоверно более высокая продолжительность жизни (медиана 30 мес) после ТО ГМ, если временной интервал до метастатического поражения ГМ составлял более 24 мес. Данные зарубежных авторов согласуются с нашими результатами. Так, установлено, что на продолжительность жизни положительно влияет интервал времени до выявления метастазов в ГМ (время с момента манифестации первичного РМЖ до выявления метастатического поражения ГМ), если такой интервал больше 34 мес [6, 10, 15, 16].

В нашем исследовании мы изучали влияние на продолжительность жизни более коротких временных интервалов, а именно: временной интервал до выявления 1-го рецидива (паринхиматозные органы, кости) и временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до метастатического поражения ГМ. Оказалось, что на продолжительность жизни после ТО ГМ оказывал существенное влияние только второй из двух указанных выше интервалов. В литературе публикуются данные о том, что на продолжительность именно этого 2-го временного интервала может оказывать серьезное влияние морфологический подтип РМЖ. Так, Zhang N et al. утверждают, что этот показатель при люминальном подтипе составляет 11 мес, при HER2 подтипе – 9,6 месяцев, при трипленегативном подтипе – 5,5 мес [16]. Мы не обнаружили влияния морфологического подтипа РМЖ на продолжительность жизни после ТО, что само по себе может свидетельствовать только о том, что на временной интервал до появления метастаза в ГМ, а значит и на продолжительность жизни после ТО может оказывать влияние некий иной, пока неизвестный нам фактор. Наиболее вероятным претендентом на роль такого фактора по результатам нашей работы можно считать метастатическое поражение ГМ в рамках 1-го рецидива или выявление метастатического поражения ГМ как единственного признака 1-го рецидива у пациентов РМЖ, обнаруженные у 55 % наших пациентов (в указанной выше клинической ситуации временной интервал до метастатического поражения ГМ был минимальным). Исследования по данному направлению будут продолжены.

В рамках проведенного исследования мы не выявили влияния на продолжительность жизни после ТО ГМ таких показателей физического состояния пациента, как наличие анемии или пареза конечностей. Выраженность указанных выше показателей, которые лежат в основе определения, например, индекса Карновского, сочетается с высокой интенсивностью экстрацеребрального метастазирования или размером метастатических очагов в ГМ. Ряд авторов указывает на то, что такие показатели могут оказывать существенное влияние на продолжительность жизни [15]. Например, публикуются данные о том, что после локального лечения (операция/лучевая терапия) метастатического поражения ГМ именно экстрацеребральное метастазирование чаще, чем прогрессирование в ГМ, является причиной гибели пациентов – в 54,1 % и в 25 % случаев соответственно [7]. Полученные нами данные не противоречат литературным и являются следствием включения в настоящее исследование только тех пациентов, состояние которых соответствовало высокому индексу Карновского – 80 % и более.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что эффективность ТО ГМ у пациентов с метастатическим поражением ГМ при РМЖ наиболее высокая (медиана продолжительности жизни после ТО – 30 мес) в случае, если временной интервал с момента манифестации 1-го рецидива до метастатического поражения ГМ составляет более 24 мес.

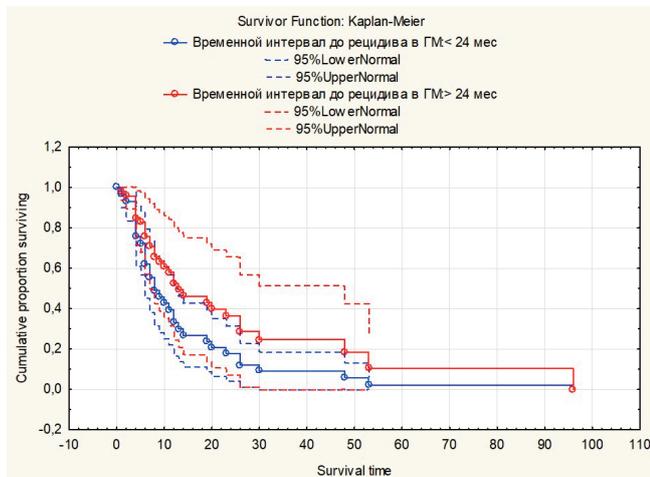


Рис. 2. Временной интервал до метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы и продолжительность жизни после тотального облучения

Fig. 2. Time interval before metastatic brain lesions in breast cancer and life expectancy after total irradiation

Total Brain Irradiation for Metastatic Lesions in Breast Cancer Patients

A.S. Balkanov, V.B. Metelin, I.A. Vasilenko

M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow Russia

Contact person: Andrey Sergeevich Balkanov, e-mail: andreybalkanov@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Brain metastasis (BM) has a significant negative impact on the survival of breast cancer patients. An intensive search is underway for a multi-modal approach to identify the most effective methods of treating such patients.

Material and methods: The study included 40 patients with breast cancer who were diagnosed with BM on magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Total brain irradiation (TBI) up to 30 Gy (3 Gy) was used as the main treatment method. The median age was 48 (31–70) years. In 75 % of cases, a nonluminal subtype of breast cancer was found, in 57.5 % of cases—T₂ breast cancer, in 70 % of cases—N₀.

Results: The median survival after TBI was 12 months, 6-month survival rate was 70 %, and 12 – month survival rate was 47.5 %. The risk of death was significantly increased (HR=3.309; 95 % CI: 1,184 – 9,250, $p=0.023$) in patients whose time interval from the manifestation of 1 relapse to BM was ≤ 24 months. In these patients, the survival was only 9.5 months and was significantly lower ($p=0.0136$) than in the patients with the same time interval was >24 months – 30 months.

Conclusions: It was found that the effectiveness of total brain irradiation in patients with breast cancer brain metastasis is the highest if the time interval from the moment of manifestation of first relapse to brain metastasis is more than 24 months.

Keyword: breast cancer, brain metastases, total brain irradiation, time interval to brain metastasis, survival

For citation: Balkanov AS, Metelin VB, Vasilenko IA. Total Brain Irradiation for Metastatic Lesions in Breast Cancer Patients. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):71–74.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-71-74

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Cheng Y, Yan Y, Gong J, Yang N, Nie S. Trends in Incidence and Mortality of Female Breast Cancer During Transition in Central China. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:6247-6255. doi: 10.2147/CMAR.S182510.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65;2:87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
- Lee ES, Jung SY, Kim JY, Kim JJ, Yoo TK, Kim YG, Lee KS, Lee ES, Kim EK, Min JW, Han W, Noh DY, Moon HG. Identifying the Potential Long-Term Survivors among Breast Cancer Patients with Distant Metastasis. *Ann. Oncol.* 2016;27;5:828-833.
- Mariotto AB, Zou Z, Zhang F, Howlader N, Kurian AW, Etzioni R. Can We Use Survival Data from Cancer Registries to Learn about Disease Recurrence? The Case of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27;11:1–10. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1129.
- Barnhoitz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973-2001) in the Metropolitan Detroit Surveillance System. *JCO.* 2004;22;14:2865–2872.
- Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary Breast Cancer Phenotypes Associated with Propensity for Central Nervous System Metastases. *Cancer.* 2006;107;4:696-704.
- Bastos DCA, Maldaun MVC, Sawaya R, Suki D, Lang FF, Brown PD, Rao G, Weinberg JS, Prabhu SS. Biological Subtypes and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients with Brain Metastases in the Targeted Therapy Era. *Neuro-Oncol. Pract.* 2018;5;3:161-169. doi: 10.1093/nop/npx033.
- Brosnan EM, Anders CK. Understanding Patterns of Brain Metastasis in Breast Cancer and Designing Rational Therapeutic Strategies. *Ann. Transl. Med.* 2018;6;9:163. doi: 10.21037/atm.2018.04.35.
- Polivka J Jr, Kralickova M, Polivka J, Kaiser C, Kuhn W, Golubnitschaja O. Mystery of the Brain Metastatic Disease in Breast Cancer Patients: Improved Patient Stratification, Disease Prediction and Targeted Prevention on the Horizon? *EPMA J.* 2017;8;2:119-127. doi: 10.1007/s13167-017-0087-5.
- Berghoff AS, Bargo-Horvath Z, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain Only Metastatic Breast Cancer Is a Distinct Clinical Entity Characterized by Favorable Median Overall Survival Time and a High Rate of Long-Term Survival. *Br. J. Cancer.* 2012;107;9:1454–1458.
- Ibrahim H, Yaroko AA. Palliative External Beam Radiotherapy for Advanced Breast Cancer Patients with Brain Metastasis in the University College Hospital Ibadan. *Ann. Afr. Med.* 2019;18;3:127-131. doi: 10.4103/aam.aam_42_18.
- Duchnowska R, Jassem J, Goswami C, et al. Predicting Early Brain Metastases Based on Clinicopathological Factors and Gene Expression Analysis in Advanced HER2-Positive Cancer Patients. *J Neuro-Oncol.* 2015;122;1:205–216.
- Banov SM, Galanov AV, Zaitsev AM, Bekyashev AKh, Vetlova ER, Durgaryan AA. Metastatic Brain Damage, Modern Treatment Standards. *Russian Medical Journal.* 2017;16.1181-1185 (In Russ.) [Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М., Бекяшев А.Х., Ветлована Е.Р., Дургарян А.А. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения // РМЖ. 2017. № 16. С. 1181-1185.].
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JPS, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: an Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients with Brain Metastases. *J. Clin. Oncol.* 2012;30;4:419–425. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527.
- Janssen S, Hansen HC, Dziggel L, Schild SE, Rades D. A New Instrument for Predicting Survival of Patients with Cerebral Metastases From Breast Cancer Developed in a Homogeneously Treated Cohort. *Radiol. Oncol.* 2019;53;2:219-224. doi: 10.2478/raon-2019-0020.
- Zhang N, Li Q, Xu B, Yuan P, Ma F, Wang J, Fan Y. Breast Cancer Brain Metastases: Clinical and Prognostic Characteristics of Different Biological Subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2014;36;9: 697–702.
- Badiyan SN, Regine WF, Mehta M. Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Brain Metastases. *J. Oncol. Pract.* 2016;12;8:703-712. doi: 10.1200/JOP.2016.012922.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 07.06.2021. Принята к публикации: 20.09.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 07.06.2021. Accepted for publication: 20.09.2021.