

Комплексное цитологическое и иммуноцитохимическое исследование ликвора в диагностике интракраниальных метастазов рака молочной железы

Л.Я. Фомина¹, Л.В. Мехеда¹, О.С. Собея¹,
Н.К. Шахпазян^{1,2}, Т.Г. Гаспарян^{1,2}, Н.В. Севян^{1,3}

¹ ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Введение. Рак молочной железы является вторым по частоте метастазирования после рака легкого у мужчин – от 5 до 48%, в зависимости от биологического подтипа опухоли. Цитологическое исследование ликвора относится к одним из золотых стандартов диагностики метастатических поражений головного мозга и наряду с другими современными методами позволяет повысить их выявляемость. Обнаружение клеток метастаза рака молочной железы в ликворе является неблагоприятным прогностическим признаком. Для таких пациенток цитологическое исследование имеет предиктивную значимость: отсутствие клеток опухоли в цереброспинальной жидкости можно рассматривать как признак эффективности интратекальной терапии. Точность цитологического заключения напрямую зависит от подробного сбора анамнеза, тем более что гистологически подтвердить диагноз удастся не всегда. Применение иммуноцитохимического исследования увеличивает чувствительность цитологической диагностики. Цель работы – оценить возможности комплексного цитологического и иммуноцитохимического исследования ликвора в диагностике вторичных церебральных поражений при раке молочной железы.

Материалы и методы. Проведено 169 цитологических исследований 55 пациенток с раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Материал для исследования был получен с помощью люмбальных пункций. С целью уточнения цитологического диагноза 36 пациенткам проведены 44 иммуноцитохимических исследования и 117 иммуноцитохимических реакций.

Результаты. Диагностическая чувствительность цитологического метода составила 69,8%. Применение иммуноцитохимического исследования повысило чувствительность цитологической диагностики до 72,3%. У 29 пациенток с помощью иммуноцитохимического исследования был определен гистогенез опухоли.

Заключение. Цитологическое исследование ликвора зачастую является единственным методом первичной морфологической диагностики метастазов рака молочной железы в центральной нервной системе. Применение иммуноцитохимических реакций значительно расширяет возможности цитологической диагностики, позволяя обнаружить единичные опухолевые клетки в материале и в большинстве случаев определить гистогенез метастатического новообразования, что повышает чувствительность метода.

Ключевые слова: рак молочной железы, цитологическое и иммуноцитохимическое исследование ликвора

Для корреспонденции: Лилия Яшаровна Фомина. E-mail: 3050244@gmail.com

Для цитирования: Фомина Л.Я., Мехеда Л.В., Собея О.С., Шахпазян Н.К., Гаспарян Т.Г., Севян Н.В. Комплексное цитологическое и иммуноцитохимическое исследование ликвора в диагностике интракраниальных метастазов рака молочной железы. Клини. эксп. морфология. 2020;9(4):31–38. DOI:10.31088/CEM2020.9.4.31-38.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.05.2020. **Получена после рецензирования** 19.06.2020. **Принята в печать** 29.06.2020.

Complex cytological and immunocytochemical study of cerebrospinal fluid in the intracranial breast carcinoma metastases diagnosis

L.Y. Fomina¹, L.V. Mekheda¹, O.S. Sobelya¹,
N.K. Shakhpazyan^{1,2}, T.G. Gasparyan^{1,2}, N.V. Sevyan^{1,3}

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Research Center of Neurology, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Introduction. Metastases of breast cancer are detected in 5 to 48% cases, depending on the biological tumor subtype, which is the second most common after lung cancer in men. Cytological liquor analysis is one of the “gold standards” for the metastatic brain lesion identification, and, among other modern approaches, it can increase the CNS metastasis detection. Breast cancer cell identification in cerebrospinal fluid is a poor prognostic factor. A cytological examination has a predictive significance for these patients: the absence of tumor cells in the cerebrospinal fluid can be considered the sign of the intrathecal therapy effectiveness. The accuracy of the cytological diagnosis directly depends on the detailed patient’s history. Immunocytochemical assays increase the sensitivity of the cytological diagnostics. The aim of the study was to evaluate the capabilities of comprehensive cytological and immunocytochemical studies in the secondary cerebral lesions diagnosis in breast cancer patients.

Materials and methods. We conducted 169 cytological studies in 55 breast cancer patients with brain metastases. Liquor samples were obtained using lumbar punctures. 36 patients underwent 44 immunocytochemical studies and 117 immunocytochemical reactions to clarify the cytological diagnosis.

Results. The sensitivity of the cytological method was 69.8%. Immunocytochemistry increased the sensitivity to 72.3%. In 29 patients, the tumor histogenesis was determined using an immunocytochemical assay.

Conclusion. The liquor cytological analysis is frequently the only primary morphologic diagnostic method to detect breast cancer metastasis within the central nervous system. Immunocytochemical assay significantly expands the possibilities of cytological study, allowing health care specialists to detect single tumor cells in samples and determine the metastatic neoplasm histogenesis in most cases, which also increases sensitivity.

Keywords: breast cancer, cytological and immunocytochemical study of cerebrospinal fluid

Corresponding author: Liliya Y. Fomina. E-mail: 3050244@gmail.com

For citation: Fomina L.Y., Mekheda L.V., Sobelya O.S., Shakhpazyan N.K., Gasparyan T.G., Sevyan N.V. Complex cytological and immunocytochemical study of cerebrospinal fluid in the intracranial breast carcinoma metastases diagnosis. *Clin. exp. morphology.* 2020;9(4):31–38. DOI:10.31088/CEM2020.9.4.31–38 (In Russ.).

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

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

Received 27.05.2020. **Received in revised form** 19.06.2020. **Accepted** 29.06.2020.

Введение

Метастатические поражения головного мозга в среднем встречаются у 3–8,5% пациентов с онкологическими заболеваниями [1–3]. Рак молочной железы (РМЖ) является вторым по частоте метастазирования после рака легкого у мужчин – от 5 до 48%, в зависимости от биологического подтипа опухоли [4]. Ежегодное увеличение числа пациенток с РМЖ с метастазами в головном мозге объясняется несколькими причинами – совершенствованием методов диагностики и более эффективной системной терапией экстракраниального поражения. При условии современного и своевременного системного лечения РМЖ пациентки стали доживать до метастазов в головном мозге [5].

Риск развития РМЖ увеличивается с возрастом: в 0,8% случаев заболевание манифестирует в возрасте до 30 лет, в 6,5% – в 30–40 лет, и более 90% случаев возникает после 40 лет.

Метастатическое поражение головного мозга в 20–48% случаев регистрируют у пациенток с HER2-

гиперэкспрессирующим и тройным негативным подтипами [6–8]. К факторам, повышающим риск развития метастазов в головном мозге у пациенток с РМЖ с тройным негативным подтипом, относят гиперэкспрессию EGFR, цитокератинов 5/6 [9] и мутацию *BRCA1/2* [10, 11].

Рак молочной железы в 80–85% случаев метастазирует в большие полушария головного мозга, в 10–15% – в мозжечок, в 3–5% – в ствол мозга и менее чем в 1% – в спинной мозг. Метастазы в головном мозге в основном имеют гематогенный характер и продуцируют более высокие уровни фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) по сравнению с первичной опухолью РМЖ и экстракраниальными метастазами. Отмечена взаимосвязь между гиперэкспрессией VEGF и HER2, ангиогенезом и метастазированием HER2-позитивного РМЖ в головном мозге [12]. В 5–20% случаев отмечается поражение оболочек мозга и в 1% помимо поражения головного мозга метастазы выявляются в оболочках спинного мозга [13–16]. Выживаемость пациенток с лептоменингеальными метастазами РМЖ составляет в среднем 4 месяца [17].

Манифестируют церебральные метастазы РМЖ частую в виде кистозных образований.

К современным методам диагностики метастатических поражений головного мозга наравне с магнитно-резонансной томографией (МРТ), рентгеновской компьютерной томографией (КТ), позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), радиоизотопным сканированием оболочек головного мозга и стереотаксической биопсией относится цитологическое и иммуноцитохимическое исследование спинномозговой жидкости (СМЖ), полученной при тонкоигольной аспирационной биопсии, а также содержимого кистозных полостей и объемных образований головного мозга.

Метастатическое поражение головного мозга у пациенток с РМЖ – самый частый из диагнозов, устанавливаемых цитологически по материалу СМЖ.

Материал СМЖ обычно получают посредством люмбальной, субокципитальной или вентрикулярной пункции, из мест подкожного скопления ликвора в области послеоперационных рубцов или во время оперативного вмешательства из боковых желудочков мозга. Также для диагностики метастатических поражений материал можно получить с помощью пункции объемных образований головного мозга, из резервуара Оммаи и отпечатков с биопсийного материала или удаленной опухоли.

Точность цитологического заключения напрямую зависит от подробного сбора анамнеза, тем более что гистологически подтвердить диагноз удастся не всегда.

Клиницисту в направлении на цитологическое исследование ликвора необходимо указать следующее:

- место/способ взятия материала;
- возраст пациентки, клинический диагноз, симптомы;
- результаты других исследований (ПЭТ, КТ, МРТ, маммография, ультразвуковое исследование, предыдущее цитологическое и иммуноцитохимическое исследование и т.д.);
- предшествующее лечение и хирургические манипуляции.

Средняя чувствительность цитологического метода в выявлении опухолей ЦНС невысока и, по данным разных источников литературы, составляет от 41,3 до 60% [18, 19]. При лептоменингеальном распространении опухоли злокачественный процесс может быть диагностирован в 70–90% случаев [19]. Чувствительность морфологической диагностики также возрастает при повторной пункции [20]. Относительно невысокая чувствительность метода объясняется следующим:

- малые объем и клеточность ликвора;
- дегенерация клеток в жидкости;
- удаленность метастатического очага от места пункции;
- зависимость от степени распространения опухоли по мозговым оболочкам.

Доля ложнонегативных цитологических заключений может достигать 75% [21], ложнопозитивные результаты крайне редки. По данным собственных

исследований, диагностическая чувствительность цитологического метода в выявлении метастазов в головной мозг составляет 74,6%. Сложности в оценке цитопрепаратов диктуют необходимость применения дополнительных методов, таких как биохимический, иммуноцитохимический (ИЦХ), проточная цитометрия, однако в современной литературе данные об их использовании малочисленны [22–24].

ИЦХ исследование – это метод молекулярной иммунологической диагностики, применяемый для оценки наличия специфических антигенов (белков) в клетках с использованием специфических антител, которые связываются с антигенами, позволяя визуализировать их и анализировать под микроскопом. Применение ИЦХ метода значительно расширяет возможности цитологического исследования, позволяя определить не только единичные клетки опухоли в материале, но и гистогенез и органопринадлежность опухоли.

По нашим данным, применение ИЦХ увеличивает чувствительность цитологической диагностики до 81,5%. Сочетание морфологического исследования с современными методами визуализации (КТ, МРТ, МР-ангиография и т.д.) также повышает выявляемость метастатических поражений головного мозга у пациенток с карциномами молочной железы [20].

На момент цитологического исследования диагноз «рак молочной железы», как правило, бывает установлен: у большинства пациенток диссеминация опухоли проявляется неврологической симптоматикой. Обнаружение клеток метастаза РМЖ в СМЖ является неблагоприятным прогностическим признаком. Наряду с этим для таких пациенток цитологическое исследование имеет предиктивную значимость: отсутствие клеток опухоли в СМЖ можно рассматривать как признак эффективности интратекальной терапии [5].

Факторы, влияющие на чувствительность цитологического метода в исследовании СМЖ:

- локализация опухоли (степень вовлечения мозговых оболочек);
- природа опухоли (злокачественная первичная или метастатическая);
- место взятия материала;
- объем материала (минимум 3 мл);
- способ и скорость приготовления материала;
- число исследований у одной пациентки.

Цель работы – оценить возможности комплексного цитологического и иммуноцитохимического исследования ликвора в диагностике вторичных церебральных поражений при раке молочной железы.

Материалы и методы

Проведено 169 цитологических исследований 55 пациенткам с РМЖ с метастазами в головном мозге. Возраст их варьировал от 29 до 67 лет (средний возраст составил 48 лет). Материал для исследования был получен с помощью люмбальных пункций. Объем полученного ликвора составлял от 3 до 9 мл.

Весь объем полученного материала использован для приготовления серии тонкослойных препаратов с помощью цитологической центрифуги Cytospin-3 (Thermo Scientific, США). Для морфологической оценки два цитопрепарата окрашивали по Лейшману. Для ИЦХ исследования препараты фиксировали в растворе ацетона, маркировали и помещали в иммуногистостейнер BenchMark Ultra (Ventana Medical Systems, США) для ИЦХ окрашивания. С целью уточнения цитологического диагноза 36 пациенткам были проведены 44 ИЦХ исследования (некоторым неоднократно) и 117 ИЦХ реакций. В исследовании использовались следующие кроличьи и мышинные моноклональные антитела: CK7 (Cell Marque, США, 0V-TL 12/30, разведение 1:100–1:500), CD45 (Cell Marque, США, 2B11-PD726, разведение 1:100–1:500), Estrogen receptor (ER) (Cell Marque, США, SP1, разведение 1:100–1:500), Progesterone receptor (PR) (Dako, США, PgR636, разведение 1:50), Ki67 (Spring, США, SP6, разведение 1:200), S100 (Cell Marque, США, 4C4.9, разведение 1:50–1:200), Her-EP4 (Dako, США, HerEp4, разведение 1:200–1:400), Her2/neu (Cell Marque, США, C3-11, разведение 1:100), Mammaglobin (Cell Marque, США, 31 A5, разведение 1:100–1:500), GATA3 (Cell Marque, США, L50-823, разведение 1:100–1:500), GCDFP-15 (Cell Marque, США, 23A3, разведение 1:100–1:500).

Морфологическую оценку цитопрепаратов и оценку ИЦХ реакций проводили на микроскопе Nikon Eclipse Ci-S (Nikon Corporation, Япония).

Результаты

При цитологическом исследовании ликвора клетки опухоли уверенно диагностированы в 47,9% наблюдений (81 из 169), что трактовалось как категория истинно положительных заключений, которые были также подтверждены методами визуализации. В категории сомнительных цитологических заключений в 10,1% случаев (n=17) требовалось проведение дифференциальной диагностики между клетками опухоли и другими клетками ликвора, для чего применяли ИЦХ исследование. В категории ложноотрицательных заключений в 20,7% наблюдений (n=35) клетки опухоли выявить не удалось, хотя наличие метастатического поражения было верифицировано методами визуализации. Еще 23 исследования (13,6% случаев) составили группу истинно отрицательных заключений (пациентки с распространенным опухолевым процессом в анамнезе либо наличием неврологической симптоматики, у которых метастатическое поражение никакими методами подтверждено не было). В отдельных 7,7% случаев (n=13) клеточных элементов было недостаточно для проведения ИЦХ реакций – такой материал расценен как малоинформативный. В категорию ложноположительных заключений ни один случай не вошел. Диагностическая чувствительность цитологического метода составила 69,8%. Все категории цитологических заключений графически представлены на рисунке 1.

Применение ИЦХ исследования позволило перевести пять сомнительных заключений и четыре ложноотрицательных в категорию утвердительных (истинно положительных), что повысило чувствительность цитологической диагностики до 72,3%.

По результатам ИЦХ исследований (рис. 2) в 29 наблюдениях из 36 (80,6%) удалось подтвердить опухолевую природу клеток в ликворе: цитологически клетки опухоли были выявлены в 27 из 29 случаев (93,1%), в остальных заключение дано в предположительной форме в двух из 29 случаев (6,9%). В трех наблюдениях (8,3%) оценить ИЦХ реакции не представлялось возможным ввиду малого количества клеток в материале. В остальных четырех случаях (11,1%) при ИЦХ исследовании клетки опухоли выявлены не были, при этом в 75% случаев (n=3) цитологически высказано предположение о диссеминации опухолевого процесса, в одном наблюдении (25%) клетки метастаза РМЖ

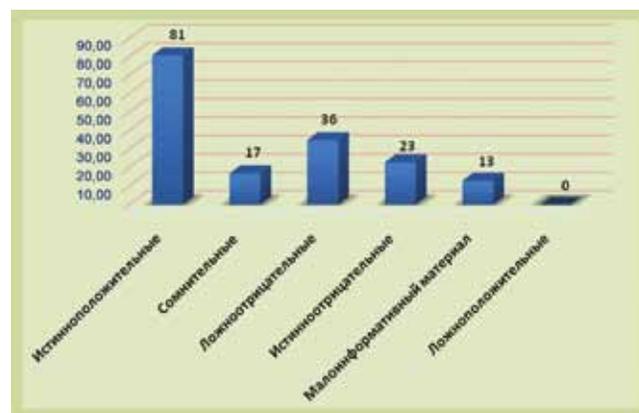


Рис. 1. Категории цитологических заключений ликвора у пациенток с поражением центральной нервной системы метастазами рака молочной железы (n=169)

Fig. 1. Categories of cytological diagnosis made by liquor analysis in patients true with central nervous system metastases of breast cancer (n=169): 81 – truly positive, 17 – doubtful, 36 – false negative, 23 – truly negative, 13 – the material was not informative, 0 – false positive

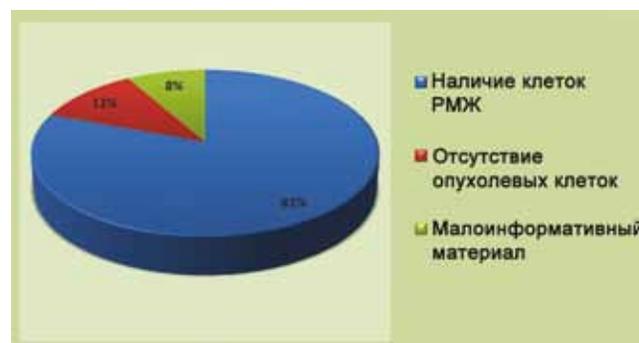


Рис. 2. Результаты иммуноцитохимических исследований ликвора у пациенток с поражением центральной нервной системы метастазами рака молочной железы (n=36)

Fig. 2. Results of liquor immunocytochemical assay in patients with central nervous system metastases of breast cancer (n=36): 81% – breast cancer cells detected; 11 – no tumor cells identified; 8% – the material was not informative

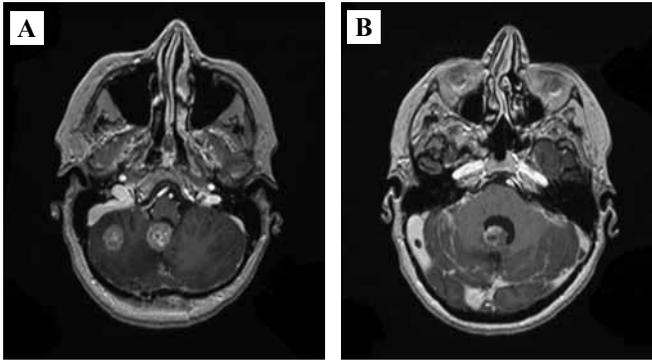


Рис. 3. Множественные метастазы рака молочной железы в головном мозге.

А, В – на МРТ-изображениях с контрастным усилением визуализируется картина канцероматоза вещества и оболочек головного мозга

Fig. 3. Multiple metastases of breast cancer in the brain. А, В – MRI images with contrast enhancement demonstrating carcinomatosis of the brain and its membranes

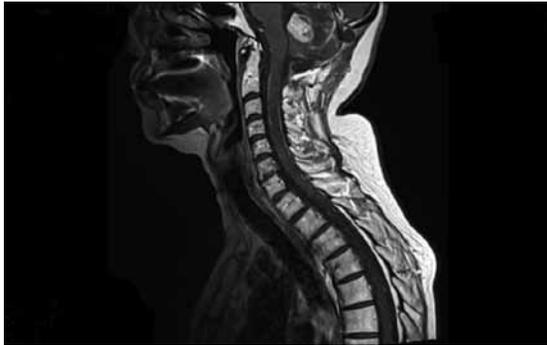


Рис. 4. Множественные метастазы рака молочной железы в спинном мозге. На МРТ-изображениях с контрастным усилением визуализируется картина канцероматоза вещества и оболочек спинного мозга

Fig. 4. Multiple metastases of breast cancer in the spinal cord. MRI images with contrast enhancement show the carcinomatosis of the spinal cord and its membranes

морфологически не были выявлены. У 29 пациенток (80,6%) с помощью ИЦХ также был определен гистогенез опухоли.

Клинический пример. Пациентка М., 58 лет. Клинический диагноз: рак левой молочной железы ТхNxM1, метастаз в головном мозге. Носительница мутации *BRCA1*. Состояние после комплексного лечения. Удаление метастаза головного мозга, курс лучевой терапии на весь объем головного мозга. Прогрессирование через 8 месяцев – множественные метастазы в головном мозге, канцероматоз оболочек центральной нервной системы, метастазы в легких, лимфоузлах, теле матки. По данным МРТ с контрастным усилением головного и спинного мозга определяется МР картина множественного метастатического поражения вещества и оболочек головного (рис. 3) и спинного мозга (рис. 4).

Гистологическое заключение по биоптату узла левой височной доли, полученного в результате стереотаксической пункции: полиморфно-эпителиоидноклеточная опухоль.

Заключение иммуногистохимического исследования: инвазивный рак NST молочной железы (метастаз).

Заключение цитологического исследования ликвора: в полученном материале найденные изменения соответствуют метастазу аденогенного рака. Для уточнения гистотипа опухоли рекомендуется ИЦХ исследование (рис. 5).

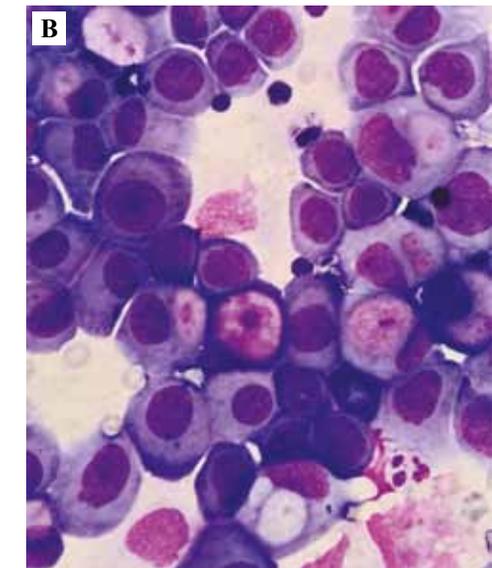
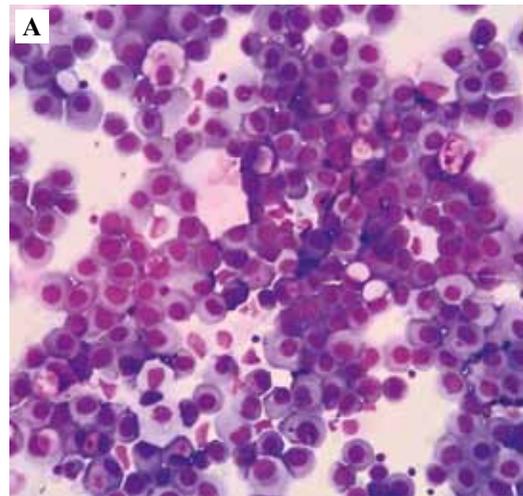


Рис. 5. Клетки метастаза рака молочной железы в ликворе. Цитологические препараты. Цитологическая картина представлена множеством клеток с выраженным полиморфизмом, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с признаками железистой дифференцировки. Отмечаются митозы. Окраска по Лейшману. А – $\times 400$, В – $\times 1000$

Fig. 5. Metastatic breast cancer cells in the cerebrospinal fluid. Multiple cells with a pronounced polymorphism, a high nuclear-cytoplasmic ratio, with signs of glandular differentiation and prominent mitoses. Cytological slides. Leishman stain. А – $\times 400$, В – $\times 1000$

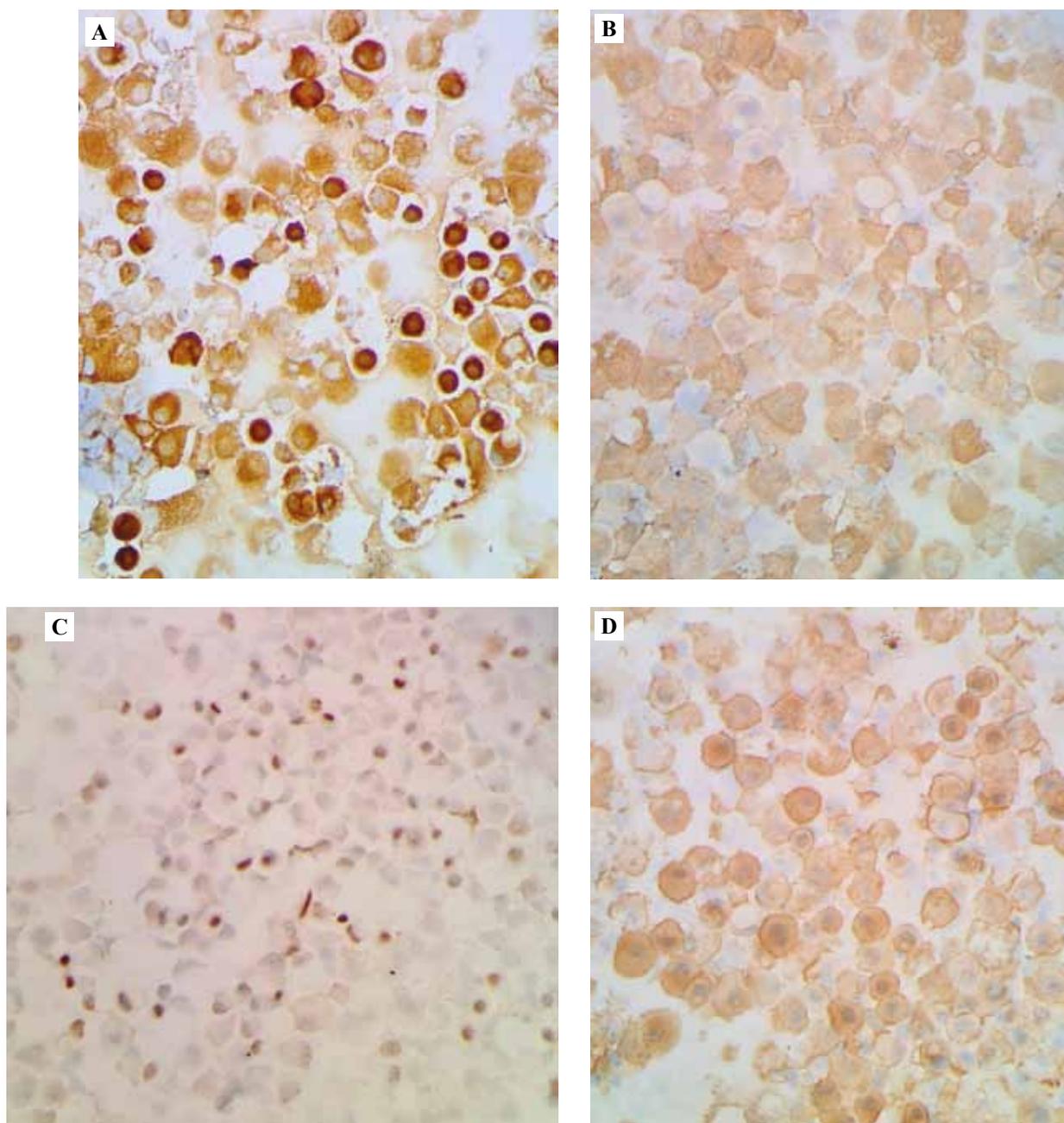


Рис. 6. Клетки метастаза рака молочной железы в ликворе. Цитологические препараты.

Иммуноцитохимическое окрашивание, $\times 400$.

А – выраженная экспрессия СК7 во всех опухолевых клетках, В – положительная экспрессия Маммаглобин в большей части клеток опухоли, С – положительная экспрессия Estrogen receptor в части клеток опухоли. D – выраженная экспрессия HER2/neu более чем в 10% клеток опухоли, 3+

Fig. 6. Metastatic breast cancer cells in the cerebrospinal fluid. ICH stain, $\times 400$.

A – prominent CK7 reaction in all tumor cells, B – positive Mammaglobin expression in most of the tumor cells, C – positive Estrogen receptor expression in some of the tumor cells, D – pronounced HER2/neu expression in more than 10% of tumor cells, 3+

Заключение ИЦХ исследования ликвора: экспрессия СК7 – выраженная во всех опухолевых клетках; экспрессия Mammaglobin – положительная в большей части клеток опухоли; экспрессия Estrogen receptor – положительная в части клеток опухоли; экспрессия HER2/neu – выраженная более чем в 10% клеток опухоли, 3+. В полученном материале цитоморфология и иммунофенотип клеток опухоли соответствуют метастазу рака молочной железы (рис. 6).

Заключение

Цитологическое исследование ликвора зачастую является единственным методом первичной морфологической диагностики метастазов рака молочной железы в центральной нервной системе.

В нашем исследовании диагностическая чувствительность цитологического исследования составила 69,8%, а применение иммуноцитохимического исследования повысило ее до 72,3%.

Возможности цитологического метода во многом определяются локализацией метастатического очага в головном мозге и степенью его лептоменингеального распространения.

Соблюдение правил преаналитики обязательно, так как некорректное взятие материала или несвоевременное его поступление в лабораторию приводит к потере клеток в ликворе и их дегенерации.

Увеличение числа пункций и объема получаемого материала, а также обработка образцов в кратчайшие сроки позволяют максимально точно поставить цитологический диагноз и дополнительно провести иммуноцитохимическое исследование.

Применение иммуноцитохимического окрашивания значительно расширяет возможности цитологического исследования, позволяя обнаружить единичные опухолевые клетки в материале и в большинстве случаев определить гистогенез и органопринадлежность метастатического новообразования, что повышает чувствительность метода.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.Я. Фомина, Л.В. Мехеда.
Сбор и обработка материала – Л.Я. Фомина, О.С. Собея, Т.Г. Гаспарян, Н.В. Севян.
Написание текста – Л.Я. Фомина.
Редактирование – Л.В. Мехеда, Н.К. Шахпазян.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.Y. Fomina, L.V. Mekheda.
Collected the data and performed the analysis – L.Y. Fomina, O.S. Sobelya, T.G. Gasparyan, N.V. Sevyan.
Wrote the paper – L.Y. Fomina.
Edited the manuscript – L.V. Mekheda, N.K. Shakhpazyan.

Литература/References

1. *Beauchesne P.* Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):871–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70034-6.
2. *Gleissner B, Chamberlain MC.* Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol.* 2006;5(5):443–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70443-4.
3. *Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HAM, Twijnstra A.* Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002;94(10):2698–705. DOI: 10.1002/cncr.10541.
4. *Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, Kotecki N, Devos P, Mailliez A et al.* A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol.* 2013;113(1):83–92. DOI: 10.1007/s11060-013-1092-8.
5. *Clatot F, Philippin-Lauridant G, Ouvrier MJ, Nakry T, Laberge-Le-Couteux S, Guillemet C et al.* Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy. *J Neurooncol.* 2009;95(3):421–6. DOI: 10.1007/s11060-009-9940-2.
6. *Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP.* Sites of Distant Recurrence and Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer. High Incidence of Central Nervous System Metastases. *Cancer.* 2008; 113:2638–45. DOI: 10.1002/cncr.23930.
7. *Lin NU, Bellon JR, Winer EP.* CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3608–17. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.175.
8. *Niwińska A, Murawska M, Pogoda K.* Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Annals of Oncology.* 2010;21(5):942–8. DOI: 10.1093/annonc/mdp407.
9. *Hicks DG, Short SM, Prescott NL, Tarr SM, Coleman KA, Yoder BJ et al.* Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(9):1097–104. DOI: 10.1097/01.pas.0000213306.05811.b9.
10. *Albiges L, André F, Balleyguier C, Gomez-Abuin G, Chompret A, Delaloge S.* Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol.* 2005;16(11):1846–7. DOI: 10.1093/annonc/mdi351.
11. *Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N et al.* Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1482–5. DOI: 10.1093/jnci/djg050.
12. *Klos KS, Wyszomierski SL, Sun M, Tan M, Zhou X, Li P et al.* ErbB2 increases vascular endothelial growth factor protein synthesis via activation of mammalian target of rapamycin/p70S6K leading to increased angiogenesis and spontaneous metastasis of human breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66(4):2028–37. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4559.
13. *Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, Broglio K, Hortobagyi GN et al.* Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer.* 2007;110(12):2640–7. DOI: 10.1002/cncr.23088.

14. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev.* 1999;25(2):103–19. DOI: 10.1053/ctrv.1999.0119.
15. Kim HJ, Im SA, Keam B, Kim YJ, Han SW, Kim TM et al. Clinical outcome of central nervous system metastasis from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. *J Neurooncol.* 2012;106(2):303–13. DOI: 10.1007/s11060-011-0664-8.
16. Scott BJ, Kesari S. Leptomeningeal metastases in breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2013;3(2):117–26.
17. Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer – a systematic review. *Oncotarget.* 2016;7(4):3740–7. DOI: 10.18632/oncotarget.5911.
18. Bae YS, Cheong J-W, Chang WS, Kim S, Oh EJ, Kim SH. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid (CSF) cytology in metastatic tumors: an analysis of consecutive CSF samples. *Korean J Pathol.* 2013;47(6):563–8. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.6.563.
19. Mack F, Baumert BG, Schäfer N, Hattingen E, Scheffler B, Herrlinger U et al. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2016;43:83–91. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.12.004.
20. Prömmel P, Pilgram-Pastor S, Sitter H, Buhk JH, Strik H. Neoplastic meningitis: How MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. *Scientific World Journal.* 2013;248072. DOI: 10.1155/2013/248072.
21. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology.* 1979;29(10):1369–75. DOI: 10.1212/wnl.29.10.1369.
22. Perez-Jaffe LA, Salhany KE, Green RJ, Griffin T, Stadtmauer EA, Gupta PK. Cerebral spinal fluid involvement by Hodgkin's disease diagnosed by CSF cytology and immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol.* 1999;20(4):219–23. DOI: 10.1002/(sici)1097-0339(199904)20:4<219::aid-dc7>3.0.co;2-d.
23. Subirá D, Simó M, Illán J, Serrano C, Castañón S, Gonzalo R et al. Diagnostic and prognostic significance of flow cytometry immunophenotyping in patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(4):383–91. DOI: 10.1007/s10585-015-9716-3.
24. Thomas JE, Falls E, Velasco ME, Zaher A. Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomeningeal tumor dissemination. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(5):759–61. DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<0759:DVOIIL>2.0.CO;2.

Информация об авторах

Лилия Яшаровна Фомина – младший научный сотрудник цитологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Лариса Владимировна Мехеда – кандидат медицинских наук, заведующая цитологической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ольга Сергеевна Собея – научный сотрудник Биобанка отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Николай Константинович Шахпазян – кандидат медицинских наук, заведующий Биобанком отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Тигран Грачинович Гаспарян – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нейрохирургии Научного центра неврологии, врач-нейрохирург нейрохирургического (нейроонкологического) отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Надежда Вагаршаковна Севян – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург и врач-онколог нейрохирургического (нейроонкологического) отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Author information

Liliya Y. Fomina – Junior Researcher, Cytological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>.

Larisa V. Mekheda – Cand. Sci. (Med.), Head of the Cytological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0002-6445-9983>.

Olga S. Sobelya – Researcher of the Biobank, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0003-3585-4332>.

Nikolay K. Shakhpazyan – Cand. Sci. (Med.), Head of the Biobank, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0003-3386-7746>.

Tigran G. Gasparyan – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Neurosurgery, the Scientific Center of Neurology; Neurosurgeon, Department of Neurosurgery (Neuro-Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
<https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>.

Nadezhda V. Sevyan – Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon and Oncologist, Department of Neurosurgery (Neuro-Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Associate Professor, Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>.