

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ РАКА ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Н.В. Севян^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили², В.Б. Карахан², А.Х. Бекашев², Е.В. Прозоренко¹,
А.А. Погосова², Д.М. Белов², А.А. Митрофанов², Л.Т. Мамедова², Б.И. Поляков¹**

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Метастатическое поражение головного мозга у больных раком яичников встречается редко. Появление интракраниальных метастазов является признаком неблагоприятного прогноза. В данной работе описаны два случая метастатического поражения головного мозга при раке яичников с проведённым комплексным и комбинированным лечением и длительной безрецидивной выживаемостью пациенток.

Ключевые слова: рак яичников, церебральные метастазы, комбинированное лечение.

COMBINATION TREATMENT FOR CEREBRAL METASTASES FROM OVARIAN CANCER: CLINICAL CASES

**N.V. Sevyan^{1,2}, D.R. Naskhletashvili², V.B. Karakhan², A.Kh. Bekyashev², E.V. Prozorenko¹,
A.A. Pogossova², D.M. Belov², A.A. Mitrofanov², L.T. Mamedova², B.I. Polyakov¹**

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Brain metastatic lesions in patients with ovarian cancer occurs rarely. Incidence of intracranial metastases is a factor of poor prognosis. This work presents two cases of brain metastatic lesions in ovarian cancer in which comprehensive and combination treatment resulted in long-term relapse-free survival of the patients.

Keywords: ovarian cancer, cerebral metastases, combination treatment.

Введение

Известно, что основными нозологическими группами опухолей, метастазирующих в центральную нервную систему (ЦНС), являются: рак легкого, рак молочной железы, меланома, рак почки, колоректальный рак [1–3]. Метастатическое поражение ЦНС у онкогинекологических больных — относительно редкая патология. Согласно различным литературным источникам, частота вторичного поражения ЦНС при раке яичников составляет ~0,3–2,5% [4–6]. На этапе заболевания, когда речь идёт о прогрессировании опухолевого процесса с поражением ЦНС, встаёт вопрос о дальнейшей тактике ведения данной группы больных, что, в свою очередь, основывается на различ-

ных критериях, таких как выраженность неврологического дефицита, требующая проведения нейрохирургического вмешательства по жизненным показаниям, морфологические характеристики опухоли, позволяющие сделать предпочтительным методом выбора лечения лекарственную противоопухолевую терапию без предшествующего нейрохирургического вмешательства. Также немаловажную роль в определении дальнейших лечебных мероприятий играют распространённость процесса по другим органам и количество церебральных очагов.

В отделении нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России имеется опыт лечения пациенток

с церебральными метастазами рака яичников с использованием комбинированных и комплексных методов. В статье в виде клинических случаев представлен наш опыт комбинированного и комплексного лечения пациенток с церебральными метастазами рака яичников с длительным периодом ремиссии после проведённого лечения.

Клинический случай 1. Пациентка, 59 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с жалобами на головные боли, снижение остроты зрения. Из анамнеза известно, что в 2011 г. проходила лечение в Онкологическом клиническом диспансере г. Москвы по поводу рака яичников T2CN0M0. Пациентке проведено хирургическое лечение: экстирпация матки с придатками, оментэктомия. Гистологическое заключение: серозная папиллярная аденокарцинома. Далее проведено 6 курсов химиотерапии по схеме: карбоплатин — 400 мг/м² внутривенно в 1 день + циклофосфан — 600 мг/м² внутривенно в 1 день каждые 3 нед. После проведённого лечения пациентка проходила динамическое комплексное обследование каждые 3 мес., отмечалась полная ремиссия заболевания. В июне 2013 г. появились вышеописанные жалобы. При обращении к неврологу по месту жительства было рекомендовано и выполнено МРТ-исследование головного мозга с контрастным усилением, при котором выявлены множественные объёмные образования солидно-кистозной структуры, накапливающие контрастный препарат (рис. 1). Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для дальнейшего лечения. На фоне проведения противоотёчной терапии (дексаметазон 8 мг в сутки) неврологическая симптоматика частично регрессировала. При комплексном обследовании данных за прогрессирование процесса по другим органам не выявлено. По решению консилиума с участием нейрохирургов, радиологов, химиотерапевтов пациентке проведено комбинированное лечение: лучевая терапия на весь объём головного мозга: РОД = 3 Гр, СОД = 30 Гр и 6 курсов химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/

м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин по АUC=5 внутривенно в 1-й день каждые 3 нед. Неврологические симптомы после проведённого лечения регрессировали. Со времени завершения терапии отмечается полная ремиссия заболевания по данным комплексного обследования, проводимого каждые 3–4 мес. Продолжительность жизни пациентки составляет 68 мес. от времени выявления метастазов в головном мозге.

Клинический случай 2. Пациентка, 59 лет, поступила в отделение нейрохирургии с жалобами на головные боли, нарушение координации движений, головокружение. Из анамнеза известно, что в 2002 г. проходила лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу рака яичников T3CN2M0. 02.10.2002 г. выполнены экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. Гистологическое заключение: светлоклеточная аденокарцинома. После операции проведено 6 курсов химиотерапии (карбоплатин + доксорубин) с полной регрессией опухоли. При контрольном обследовании в октябре 2004 г. отмечено прогрессирование болезни: метастазы в забрюшинных лимфоузлах, в левом лёгком. Пациентке проведено 6 курсов химиотерапии (цисплатин + доцетаксел). Далее пациентка наблюдалась без признаков прогрессирования болезни. С ноября 2005 г. появились жалобы на головную боль, тошноту, рвоту. При МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлены 2 метастаза (рис. 2). На фоне проведения противоотёчной терапии (дексаметазон 12 мг в сутки) неврологическая симптоматика частично регрессировала. При дообследовании отмечено прогрессирование опухолевого процесса в лёгких. 22.12.2005 г. выполнено удаление метастаза из левой гемисферы мозжечка. Гистологическое заключение: метастаз светлоклеточной аденокарциномы яичников. С 16.01. по 10.02.2006 г. проведена послеоперационная лучевая терапия на весь головной мозг РОД = 3 Гр, СОД = 30 Гр, + на ложе удалённого метастаза РОД = 5 Гр, СОД = 15 Гр. С февраля 2006 г. по январь 2011 г. периодически проводилась химиотерапия (карбоплатин + циклофос-

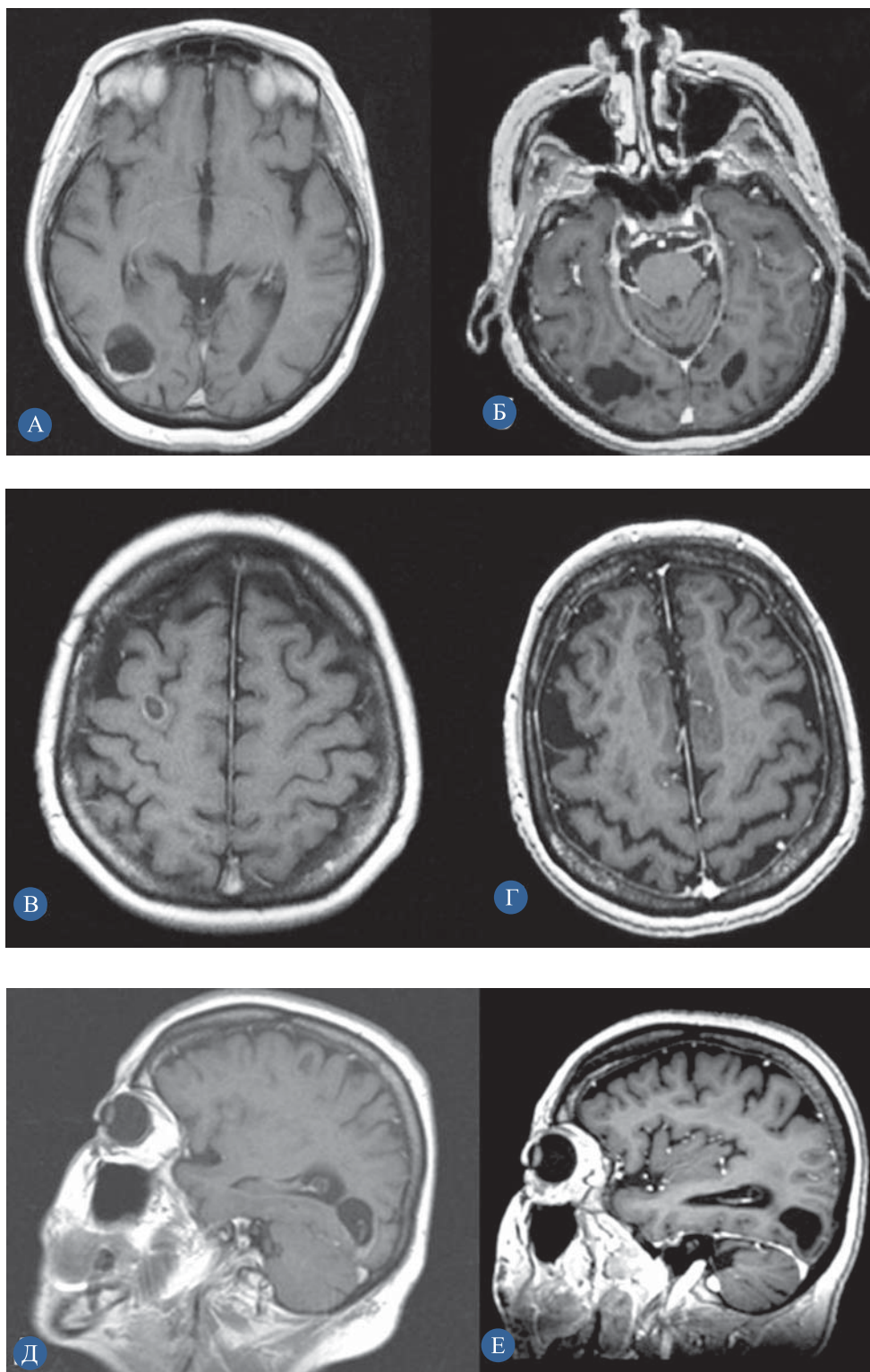


Рис. 1. МРТ-исследование головного мозга с контрастированием: а, в, д — до лечения: метастазы рака яичников в правой затылочной, правой теменной и левой теменной долях солидно-кистозной структуры; б — после лечения: метастазы рака яичников в правой затылочной доле кистозной структуры без признаков накопления контрастного препарата, очаги в правой теменной и левой теменной долях не определяются

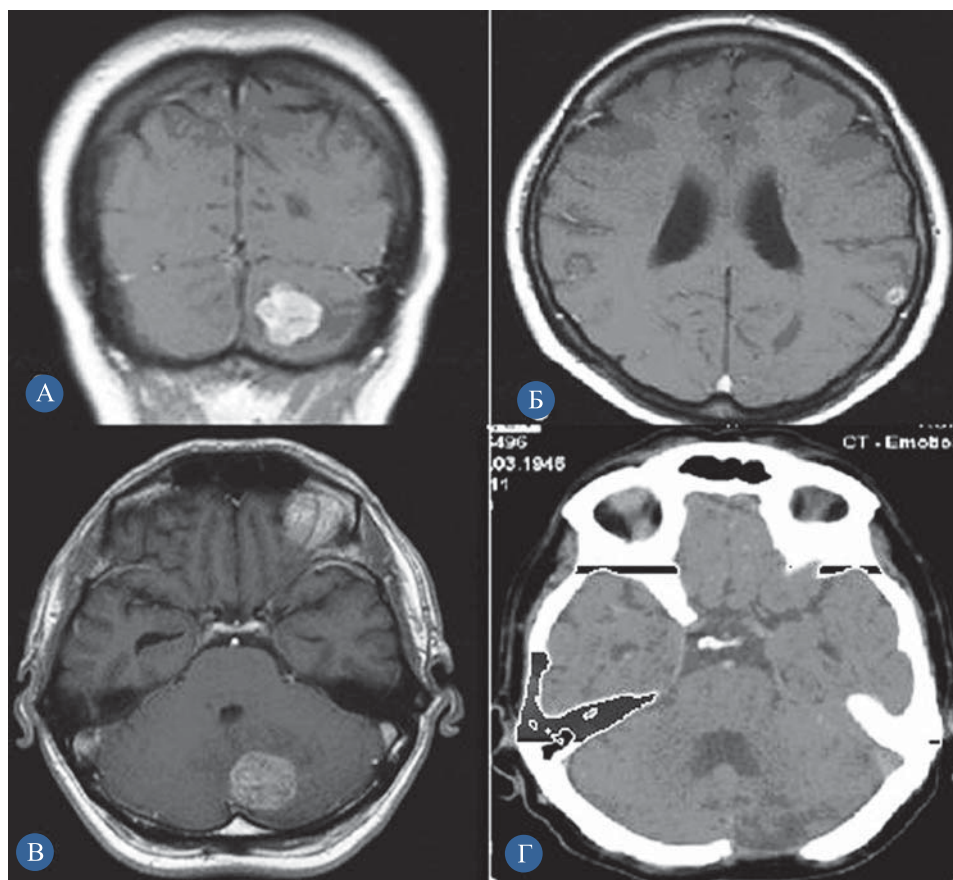


Рис. 2. МРТ- и КТ-исследование головного мозга с контрастированием: а, в — метастаз рака яичников в левой гемисфере мозжечка солидной структуры; б — метастаз рака яичников в левой теменной доле головного мозга солидной структуры; г — состояние после удаления метастаза из левой гемисферы мозжечка

фан, гемцитабин) в связи с метастатическим процессом в лёгких. При этом в головном мозге сохранялась полная регрессия после проведённого в 2006 г. лечения. Продолжительность жизни пациентки после проведённого лечения от времени выявления метастазов в головном мозге составила 79 мес.

Обсуждение

Несмотря на то что в настоящее время не существует чётких протоколов по лечению церебральных метастазов у онкогинекологических больных, отдельные авторы на основании клинических наблюдений сообщают о положительных результатах лечения: увеличение продолжительности и качества жизни пациенток [7–9]. Некоторые авторы отмечают положительные результаты лечения у пациенток с церебральными метастазами рака яичников, которым

проводилось хирургическое лечение в сочетании с адьювантной лучевой терапией [10, 11]. Также в литературе встречаются сообщения о положительных результатах лечения пациенток с церебральными метастазами рака яичников при использовании комплексного лечения (нейрохирургический этап с последующей химиолучевой терапией) [12, 13], комбинированного лечения (противоопухолевая лекарственная терапия в сочетании со стереотаксической радиохирургией) [14, 15]. Некоторые авторы описывают длительную безрецидивную выживаемость после проведённого лечения по поводу метастатического поражения ЦНС [16, 17].

Заключение

Прогностическая оценка при метастатическом поражении ЦНС учитывает тип первичной опухоли и возможные особенности

лечения, применяемые к конкретной первичной опухоли, что делает подход при выборе тактики лечения индивидуальным и оптимальным. Индивидуализация лечения меняет прогноз у больных раком яичников с метастатическим поражением ЦНС в лучшую сторону.

В настоящее время метастатическое поражение ЦНС рассматривается не как единое целое у общей группы пациентов, а как особый раздел метастатического заболевания, т.е. лечение индивидуализировано в зависимости от морфологических, молекулярно-генетических

характеристик первичной опухоли.

В заключение следует отметить, что, несмотря на то что метастатическое поражение ЦНС у онкогинекологических пациенток является редкой патологией и статистическая обработка групп пациентов затруднительна, мы занимаемся лечением данной патологии, анализируя каждый отдельный случай, учитывая все вышеуказанные критерии заболевания на этапе прогрессирования болезни с метастатическим поражением ЦНС, разрабатывая новые подходы к лечению данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eric S.N., Hamid R.D., Kwan H.Ch., Walter A.H. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival // *Cancer*. 1996; 78: 1781–1788.
2. Lakshmi N.E., Quant L., Patrick Y.W. Epidemiology of Brain Metastases // *Current Oncology Reports*. 2012; 14 (1): 48–54.
3. Soffietti R., Rudā R., Mutani R. Management of brain metastases // *Journal of Neurology*. 2002; 249(10): 1357–1369.
4. Anupola N., Ghamandeb Sh., Odunsia K., Driscolla D., Lelea Sh. Evaluation of Prognostic Factors and Treatment Modalities in Ovarian Cancer Patients with Brain Metastases // *Gynecologic Oncology*. 2002; 85(3): 487–492.
5. Cohen Z.R., Jeffrey D.S., Weinberg E., Marmor F., Lang D., Gershenson R.S. Brain Metastases in Patients with Ovarian Carcinoma: Prognostic Factors and Outcome // *Journal of Neuro-Oncology*. 2004; 66(3): 313–325.
6. Pakneshan Sh., Safarpour D., Tavassoli F., Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review // *Journal of Neuro-Oncology*. 2014; 119(1): 1–6.
7. Micha J.P., Goldstein B.H., Hunter J.V., Rettenmaier M.A., Brown J.V. Long-term survival in an ovarian cancer patient with brain metastases // *Gynecologic Oncology*. 2004; 92(3): 978–980.
8. Kastritis E., Efstathiou E., Gika D. Brain metastases as isolated site of relapse in patients with epithelial ovarian cancer previously treated with platinum and paclitaxel-based chemotherapy // *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006; 16: 994–999.
9. Cormio G., Gabriele A., Maneo A., Zanetta G., Bonazzi C., Landoni F. Complete remission of brain metastases from ovarian carcinoma with carboplatin // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1998; 78(1): 91–93.
10. Kawana K., Yoshikawa H., Yokota H., Onda T., Nakagawa K., Tsutsumi O., Taketani Y. Successful Treatment of Brain Metastases from Ovarian Cancer Using Gamma-Knife Radiosurgery // *Gynecologic Oncology*. 1997; 65(2): 357–359.
11. Pectasides D., Pectasides M., Economopoulos Th. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer: A Review of the Literature // *The Oncologist* March. 2006; 11(3): 252–260.
12. Pietzner K., Oskay-Oezcelik G., Khalfaoui K., Boehmer D., Lichtenegger W. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer: Overview and Optimal Management // *Anticancer Research*. 2009; 29(7): 2793–2798.
13. Kwon J.W., Yoon J.H., Lim M.Ch., Joo J., Yoo H., Shin S.H., Park S.Y., Lee S.H. Treatment Results and Prognostic Factors of Brain Metastases From Ovarian Cancer // *International Journal of Gynecological Cancer*. 2018; 28(8): 1631–1638.
14. Sehouli J., Pietzner K., Harter P., Münstedt K., Mahner S., Hasenburg A., Camara O., Wimberger P., Boehmer D., Buehling K.J. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: results of a German multicenter study // *Annals of Oncology*. 2010; 21(11): 2201–2205.
15. Ratner E.S., Toy E., O'Malley D.M. Brain Metastases in Epithelial Ovarian and Primary Peritoneal Carcinoma // *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009; 19: 856–859.
16. D'Andrea G., Roperto R., Dinia L., Caroli E., Salvati M., Ferrante L. Solitary cerebral metastases from ovarian epithelial carcinoma: 11 cases // *Neurosurgical Review*. 2005; 28(2): 120–123.
17. Suzuki M., Tsukagoshi Sh., Ohwada M., Koumura Y. A Patient with Brain Metastasis from Ovarian Cancer Who Showed Complete Remission after Multidisciplinary Treatment // *Gynecology Oncology*. 1999; 74(3):483–486.

АВТОРЫ

Семян Надежда Вагаришакловна, кандидат медицинских наук, врач нейрохирургического (нейроонкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, доцент кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: hope-sev@yandex.ru

Sevyan Nadezhda V., Ph.D. in Medical Sciences, neurosurgery department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24. I.M. Department of Oncology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, off. 2, e-mail: hope-sev@yandex.ru

Насхлеташвили Давид Романович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник нейрохирургического (нейроонкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: nas-david@yandex.ru

Naskhletashvili David R., Ph.D. in Medical Sciences, neurosurgery department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: nas-david@yandex.ru

Карахан Владислав Борисович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник нейрохирургического (нейроонкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: karakhan@yandex.ru

Karakhan Vladislav B., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, neurosurgery department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: karakhan@yandex.ru

Бекашев Али Хасьянович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нейрохирургическим (нейроонкологическим) отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: abekyashev@gmail.com

Bekeyashev Ali Kh., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, a head of neurosurgery department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: abekyashev@gmail.com

Прозоренко Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: prozorenko1984@mail.ru

Prozorenko Evgeniy V., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Oncology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, off. 2, e-mail: prozorenko1984@mail.ru

Погосова Асмик Арутюновна, врач нейрохирургического (нейроонкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: haso.86@mail.ru

Pogosova Asmik A., neurosurgery department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: haso.86@mail.ru

Белов Дмитрий Михайлович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник нейрохирургического (нейроонкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: dmbelov@mail.ru

Belov Dmitriy M., Ph.D. in Medical Sciences, neurosurgery department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: dmbelov@mail.ru

Митрофанов Алексей Андреевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник нейрохирургического (нейроонкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: mitrofanov-aa@list.ru

Mitrofanov Alexey A., Ph.D. in Medical Sciences, neurosurgery department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: mitrofanov-aa@list.ru

Мамедова Лала Тофиковна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: l.m.1972@mail.ru

Mamedova Lala T., Ph.D. in Medical Sciences, gynecology department, SMRC Oncology N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: l.m.1972@mail.ru

Поляков Борис Иванович, кандидат медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: bipolyakov@mail.ru

Polyakov Boris I., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Trubetskaya str., 8, off. 2, e-mail: bipolyakov@mail.ru