

# МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦНС ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Н. В. Севян<sup>1, 2</sup>, Д. Р. Насхлеташвили<sup>1</sup>, В. Б. Карахан<sup>1</sup>, Е. В. Прозоренко<sup>1, 2</sup>, Д. М. Белов<sup>1</sup>, В. А. Алешин<sup>1</sup>, А. Х. Бекяшев<sup>1</sup>, А. А. Митрофанов<sup>1</sup>, Т. Н. Борисова<sup>1</sup>, Д. Е. Автомонов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

**Цель исследования** — обобщение имеющихся данных об особенностях этиологии и диагностики, клинической картине и различных подходов в лечении церебральных метастазов рака яичников.

**Материал и методы.** Обзор включает анализ статей, представленных в базе данных PubMed, анализировались публикации с 1966 по 2020 годы.

**Результаты.** Обзор литературы на данную тему позволяет утверждать, что головной мозг редко уязвим для метастазов у больных злокачественными новообразованиями яичников. Данная проблема крайне малоизучена из-за своей редкости, но все же имеет место быть в современной онкологии.

**Заключение.** Основная клиническая проблема заключается в редкой встречаемости метастазов рака яичников в ЦНС. Выбор тактики лечения решается мультидисциплинарно. Проблема требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** рак яичников, метастазы в ЦНС, лучевая терапия, противоопухолевая лекарственная терапия, хирургическое лечение

## METASTATIC LESION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) IN OVARIAN CANCER: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, TREATMENT, PROGNOSIS (LITERATURE REVIEW)

**N. V. Sevyan<sup>1, 2</sup>, D. R. Naskhletashvili<sup>1</sup>, V. B. Karakhan<sup>1</sup>, E. V. Prozorenko<sup>1, 2</sup>, D. M. Belov<sup>1</sup>, V. A. Aleshin<sup>1</sup>, A. Kh. Bekyashev<sup>1</sup>, A. A. Mitrofanov<sup>1</sup>, T. N. Borisova<sup>1</sup>, D. E. Avtomonov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> 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

**Objective of the study** is to summarize the available data on the intricacies of etiology and diagnosis, clinical picture and various approaches in the treatment of cerebral metastases of ovarian cancer.

**Materials and Methods.** The review comprises the analysis of the articles presented in PubMed database, publications for the period from 1966 to 2020 were studied.

**Results.** The review of the literature on the subject gives ground to assert that the brain is rarely susceptible to metastases in patients with malignant ovarian neoplasms. This problem is extremely poorly studied due to its rarity, but it still occurs in modern oncology.

**Conclusion.** The key clinical problem relates to the rare incidence of ovarian cancer metastases to the central nervous system (CNS). Multidisciplinary approach is used for the selection of treatment strategy. This issue requires further research.

**Keywords:** ovarian cancer, metastases to central nervous system (CNS), radiation therapy, antitumor drug treatment, surgical treatment

Рак яичников является основной причиной заболеваемости и смертности среди гинекологических злокачественных новообразований [1–3]. Опухоли яичников представляют собой весьма гетерогенную группу заболеваний, включающую множественные гистологические подтипы с различными клинико-патологическими и молекулярно-генетическими особенностями [4]. Серозная аденокарцинома яичников является наиболее распространенным гистологическим подтипом рака яичников, на долю которой приходится три четверти рака яичников [5, 6, 7, 8].

Современное стандартное лечение рака яичников включает первичную оптимальную резекцию опухоли с последующей химиотерапией на основе препаратов платины. Однако, несмотря на значительные успехи в лечении, достигнутые за последние десятилетия, общая 5-летняя выживаемость у пациенток с запущенной стадией заболевания остается довольно низкой и составляет примерно 40 % [9–12].

Метастазы в ЦНС рака яичников редки и являются поздним проявлением заболевания у пациенток с длительной выживаемостью в результате эффективного лечения, их частота колеблется от 1 % до 5 % [13–15]. В мировой литературе встречаются как сообщения описательного характера единичных клинических случаев вторичного поражения ЦНС при раке яичников, так и статьи с анализом методов лечения и выживаемости небольших групп пациенток, что и освещено в настоящем обзоре.

Первые упоминания о метастатическом поражении ЦНС при раке яичников, выявленные при аутопсии, появились в середине прошлого века [16].

Метастазирование рака яичников обычно происходит по париетальной и висцеральной брюшине брюшной полости и малого таза, в большой сальник [17, 18]. Отдаленные метастазы поражают печень, отдаленные лимфатические узлы, легкие, кости скелета [19, 20].

G C Rodriguez et al. сообщают, что с 1977 по 1990 год у 15 из 795 пациенток, лечившихся по поводу рака яичников в Cancer at Duke University (Университете Дьюка), развились метастазы в головном мозге. Четыре пациентки

получали лучевую терапию, одной пациентке проведено хирургическое лечение в комбинации с лучевой терапией и 6 пациенток получили системную химиотерапию, остальные пациентки получали комплексное лечение, включавшее хирургию, лучевую терапию и химиотерапию. В текущей серии медиана выживаемости после постановки диагноза метастазов в головном мозге составила для комплексной серии 9 месяцев [21].

D. Pectasides et al. сообщают о результатах проведенного ретроспективного исследования с 1983 по 2004 год всех пациенток с диагнозом метастазы в головном мозге рака яичников, согласно реестру опухолей Hellenic Cooperative Oncological Group (HeCOG). В общей сложности 1450 пациенток с диагнозом рак яичников лечились в рамках различных протоколов HeCOG с 1983 по 2004 год. У семнадцати (1,17 %) из них развились метастазы в головном мозге. Средний возраст на момент выявления метастазов в головном мозге составил 58 лет (диапазон от 24 до 77 лет). При первоначальном диагнозе у 2 пациенток была II стадия заболевания, у 12 — III стадия и у 3 — IV стадия заболевания. Серозная папиллярная аденокарцинома была наиболее распространенным гистологическим подтипом (12 пациенток (71 %)). Все пациентки получали начальную химиотерапию на основе препаратов платины. Медиана времени от первоначального диагноза до рецидива заболевания в центральной нервной системе составила 15,9 месяцев (диапазон от 1,4 до 70,8). Метастатическое поражение ЦНС было единственным проявлением заболевания у 13 (76,5 %) пациенток, тогда как у четырех (23,5 %) пациенток были экстракраниальные метастазы. Двум (12 %) пациенткам с изолированными единичными поражениями головного мозга было выполнено хирургическое удаление метастазов с последующей лучевой терапией на весь объем головного мозга и химиотерапией. Четыре (24 %) пациентки получили только лучевую терапию на весь объем головного мозга, 6 (35 %) пациенток получили комбинацию облучения на весь объем головного мозга с химиотерапией и две (12 %) пациентки получили симптоматическую терапию,

в то время как три (18 %) пациентки отказались от дальнейшего лечения после обнаружения метастазов в головном мозге. Медиана выживаемости от диагностики метастазов в ЦНС составила 5,7 месяцев (диапазон от 0,2 до 22,6). У пациенток только с поражением ЦНС медиана времени выживания от момента диагностики метастазов в ЦНС составила 5,3 месяцев (диапазон от 0,6 до 22,6), а у пациенток с поражением ЦНС и экстракраниальными метастазами медиана времени выживания составила 3,9 месяцев (диапазон от 0,2 до 11,9) ( $P = 0,5597$ ). Не было статистически значимых различий в выживаемости для пациенток, получавших лучевую терапию на весь объем головного мозга в сочетании с химиотерапией (10,0 мес.) и у пациенток, получавших только лучевую терапию на весь объем головного мозга (1,5 месяца), а также тех, кто получал только поддерживающую терапию (0,2 мес) ( $P = 0,0003$ ). Пациентки, получавшие лучевую терапию на весь объем головного мозга в сочетании с химиотерапией, прожили дольше, чем те, кто получал только лучевую терапию [22].

Yoo-Kyung Lee et al. провели анализ клинических особенностей и общей выживаемости больных с метастазами в головном мозге рака яичников, получавших лучевую терапию: стереотаксическую радиохирургию и лучевую терапию на весь объем головного мозга. Проведен ретроспективный анализ карт пациентов с диагнозом метастазы в головном мозге рака яичников в период с 1983 по 2005 год. Из 1413 пациенток с диагнозом рак яичников у 18 (1,3 %) развились метастазы в головном мозге. В исследование были включены 15 пациенток, получавших стереотаксическую радиохирургию или лучевую терапию на весь объем головного мозга. Семь пациенток получали стереотаксическую радиохирургию, а остальные лучевую терапию на весь объем головного мозга в качестве основного метода лечения. У пяти пациенток (33,3 %) выявлены экстракраниальные метастазы. У пяти пациенток (33,3 %) было солитарное поражение головного мозга. Медиана выживания после диагностики церебральных метастазов составила 14 месяцев (диапазон

1–59 месяцев). Пациентки, получавшие стереотаксическую радиохирургию, имели более длительное время выживаемости (медиана 29 месяцев), чем пациентки, получавшие лучевую терапию на весь объем головного мозга (медиана шесть месяцев). Авторы делают выводы о том, что для контроля метастазов в головном мозге стереотаксическая радиохирургия, по-видимому, является эффективным методом и улучшает общую выживаемость пациенток с метастазами рака яичников в головном мозге [23].

В течение продолжительного периода времени лучевая терапия на весь объем головного мозга была основным методом лечения пациенток с метастатическим поражением ЦНС. В настоящее время данный метод все чаще используется в случаях множественного поражения ЦНС при плохом прогнозе течения заболевания с паллиативной целью (при наличии экстракраниальной прогрессии и ограниченных резервов системного лечения), при наличии множественных церебральных метастазов (10 и более очагов), при наличии лептоменингеального поражения).

С появлением новых технологий облучения классификация методов лучевой терапии довольно обширна. Формирование методов локальной лучевой терапии на метастатические опухоли ЦНС с использованием аппаратов «гамма-нож», «кибер-нож» и линейных ускорителей с микро-многолепестковыми коллиматорами оказало значительное влияние на результаты лечения пациенток с метастатическими опухолями ЦНС, что позволило сформировать новые высокоэффективные подходы в лечении этой группы пациенток [24, 25].

Доказано, что локальная лучевая терапия вызывает меньшее снижение нейрокогнитивных функций, чем лучевая терапия на весь объем головного мозга. В настоящее время локальная лучевая терапия используется у пациенток, как с единичными, так и множественными метастазами в ЦНС и становится все более предпочтительным методом лечения, учитывая наименьшие побочные эффекты, влияющие на когнитивные функции.

John P. Geisler с соавторами провели ретроспективное исследование больных с метастазами в головном мозге серозной аденокарциномы яичников в двух учреждениях (Больница Сент-Винсент и Центр здравоохранения, Индианаполис, St. Vincent Hospital and Health Care Center, Indianapolis, Indiana). У 16 пациенток были выявлены метастазы в центральную нервную систему из 479 пациенток, получавших лечение по поводу рака яичников в период с 1 января 1979 года по 31 декабря 1992 года. У всех 16 пациенток была диагностирована серозная цистаденокарцинома, и все они имели либо III, либо IV стадии заболевания. Медиана времени от диагностики первичного очага до прогрессирования заболевания в головном мозге составила 19 месяцев, а медиана выживаемости после диагностики метастазов в центральной нервной системе — три месяца. Частота метастазов в головном мозге при раке яичников в данных учреждениях составила 3,3 %. Пациентки, получавшие лучевую терапию в комбинации с хирургическим лечением или химиотерапией по поводу метастазов в головном мозге, жили дольше, чем те, кому проводилась только лучевая терапия [26].

Ji-Woong Kwon с соавторами сообщают о 56 пациентках (2,8 %) с метастазами в головном мозге из общего числа 2008 больных раком яичников, проходивших лечение в National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea. Целью проведения исследования было описание частоты поражения центральной нервной системы при раке яичников, оценка эффективности проведенных методов лечения, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Авторы сообщают, что наиболее подходящие методы лечения метастазов рака яичников в головном мозге не были определены, главным образом, из-за редкости метастазирования рака яичников в ЦНС. Лучевая терапия на весь объем головного мозга была проведена в 59 % случаев, хирургическое лечение — в 23 % случаев. Прогрессирование заболевания отмечено у 20 пациенток: у семи (37 %) был лептоменингеальный карциноматоз, у восьми — локальный рецидив, у пяти — отдаленный рецидив. Медиана общей выживаемости во всей группе

составила 11,25 месяцев. Пациентки, получавшие хирургическое лечение в сочетании с послеоперационной лучевой терапией по поводу солитарных церебральных метастазов, в качестве исходного лечения показали медиану выживаемости 24,1 месяцев, которая была значительно пролонгирована по сравнению с другими пациентками ( $P = 0,0002$ ). Из 36 умерших пациенток 29 (60 %) умерли от системных заболеваний и семь (15 %) от прогрессирования заболевания в центральной нервной системе. Авторы подчеркивают, что статус Карновского, превышающий или равный 70 %, отсутствие экстракраниальных метастазов, хирургическое вмешательство при метастазах в головном мозге в комбинации с лучевой терапией были связаны с улучшением общей выживаемости пациенток [27].

Kei Kawana с соавторами описывают результат лечения пациентки с множественными метастазами рака яичников в головном мозге, которой успешно проведено комплексное лечение. У пациентки изначально диагностирован серозный рак яичников IV стадии FIGO с метастазами в надключичных лимфатических узлах и метастатическим плевритом. Пациентке проведена химиотерапия на основе цисплатина до и после циторедуктивной операции в течение 9 месяцев, а затем отмечалась полная ремиссия в течение 27 месяцев. Множественные метастазы в головном мозге выявлены через 36 месяцев после первичного лечения. Экстракраниальные метастазы при прогрессировании процесса в головном мозге обнаружены не были. Пациентке выполнена хирургическая резекция двух симптомных очагов, а затем радиохирurgia гамма-ножом для третьего нерезектабельного метастаза после тотального облучения головного мозга 30 Гр, что привело к полной ремиссии заболевания в течение пяти лет с хорошим качеством жизни [28].

Masayuki Sekine с соавторами изучили мутации *BRCA1* и профили экспрессии генов в случаях рака яичников с метастазами в головном мозге. Авторы сообщают о наблюдении 340 пациенток с диагнозом рак яичников с 1983 по 2007 годы, чтобы установить случаи метастатического поражения ЦНС.

Для определения мутаций гена *BRCA1* проводили молекулярно-генетические исследования. В результате выявлено семь пациенток с метастазами в головном мозге из 340 случаев рака яичников ( $7/340 = 2,1\%$ ). У трех из семи пациенток были родственники, болевшие раком яичников и/или молочной железы. В четырех из семи случаев у пациенток с метастазами рака яичников в головном мозге были выявлены мутации в гене *BRCA1* ( $4/7 = 57,1\%$ ). Авторы предполагают, что мутация *BRCA1* может быть вовлечена в феномен метастазирования в головной мозг при раке яичников. Для лучшего понимания этого редкого явления потребуются дальнейший молекулярно-биологический анализ [29].

Ayako Watanabe et al. (Кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский факультет Университета Тоттори, Нисимати, Йонаго, Япония, Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Nishimachi, Yonago, Japan) опубликовали клиническое наблюдение и результаты лечения пациентки со множественными метастазами рака яичников в головном мозге и карциноматозным менингитом, развившимся через десять месяцев после завершения первичного лечения. После проведения четырех курсов химиотерапии паклитакселом и карбоплатином у пациентки развился полный ответ на лечение, подтвержденный магнитно-резонансной томографией (МРТ) с контрастным усилением, ремиссия отмечалась в течение четырех месяцев. Далее у пациентки отмечено прогрессирование процесса в виде карциноматозного менингита, в связи с чем получала симптоматическую терапию и прожила четыре месяца. Авторы считают, что химиотерапевтический подход в лечении множественных метастазов в ЦНС при раке яичников может увеличить продолжительность жизни у данной категории больных [30].

В. W.Corn с соавторами сообщают о роли облучения в лечении метастазов в головном мозге при серозном раке яичников. Для выявления больных с церебральными метастазами при раке яичников был проведен поиск опухолевых регистров пяти университетских онкологических центров. За 30-летний период

(1965–1994) было обследовано 4027 больных раком яичников, у 32 из которых были обнаружены церебральные метастазы. Все пациентки получали фракционированное облучение всего мозга (средняя доза 30 Гр, диапазон 20–52,5). Пять пациенток получали комбинацию химиотерапии с облучением всего мозга. Медиана выживаемости для всей группы составила четыре месяца. Полный ответ на лечение был достигнут у 23 пациенток. Пациентки с более высоким статусом по шкале Карновского (70% и выше) получали положительный ответ на проводимое лечение и достигали статистически значимого преимущества в выживаемости. В своем сообщении авторы показывают, что облучение всего мозга было эффективным методом паллиативной терапии для метастатического рака яичников в головном мозге и обеспечивало благоприятную альтернативу другим методам лечения [31].

Лучевая терапия при метастатических опухолях головного мозга, пожалуй, один из самых распространенных методов лечения, который использовался в качестве основного лечения по данным публикаций, охватывающих период с середины прошлого столетия в течение продолжительного времени, и, в основном, имело место облучение всего головного мозга, увеличивая продолжительность жизни пациенток от 3–6 месяцев. Лучевая терапия на весь объем головного мозга на протяжении десятилетий была краеугольным камнем в лечении метастазов в головном мозге. В последнее время стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия рассматриваются как основной или послеоперационный метод (облучение ложа удаленного метастаза), заменяя тотальное облучение головного мозга с целью свести к минимуму риск когнитивных нарушений, которые могут быть связаны с лучевой терапией на весь объем головного мозга.

М.-С. Kaminsky-Forret с соавторами продемонстрировали в своем сообщении об эффективности лечения метастатического рака яичников с поражением ЦНС при комплексном подходе. Таким образом, с 1974 по 1998 года у 8 (1,13%) из 704 пациенток, лечившихся по поводу серозной аденокарциномы яичников

в онкологическом центре Center Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy, France, развились метастазы в головном мозге. Медиана времени до появления метастазов в головном мозге составила 15 месяцев после постановки диагноза рака яичников. У шести пациенток было единичное поражение, а у двух — множественные поражения головного мозга. Головной мозг был единственным проявлением заболевания у одной пациентки, в то время как у семи была сопутствующая диссеминация. Семь из восьми пациенток прошли курс лечения по поводу метастазов в головном мозге. Лечение включало либо лучевую терапию (два случая), либо химиотерапию (два случая), либо хирургию и лучевую терапию (один случай), либо комплексное лечение с включением хирургического этапа и химиолучевую терапию (два случая). В результате медиана выживаемости с момента выявления поражения головного мозга составила три месяца (диапазон 1–12). Одна пациентка без лечения умерла через один месяц. Выживаемость после хирургической резекции в комбинации с лучевой терапией составила 12 месяцев. Пациентки, которым проводилось комплексное лечение, прожили 7 и 12 месяцев. Пациентки, получавшие только лучевую терапию, прожили два и три месяца. Пациентки, получавшие только химиотерапевтическое лечение, прожили 12 и 3 месяцев [32].

Комбинация хирургического метода и лучевой терапии на весь объем головного мозга превосходит только стереотаксическую радиохирургию в лечении солитарных метастазов в головном мозге у пациенток с отсутствием экстракраниальных метастазов и хорошим неврологическим состоянием. Хирургическая резекция (блоковое удаление метастатического очага) позволяет избавиться от внутричерепной гипертензии, судорог и очаговых неврологических нарушений. Радиохирургия отдельно или в сочетании с лучевой терапией на весь объем головного мозга дает результаты, сопоставимые с результатами, полученными после операции с последующей лучевой терапией на весь объем головного мозга, при условии, что диаметр поражения не превышает 3–3,5 см. Стереотаксическая радиохирургия раскрывает

потенциал для лечения пациенток с хирургически недоступными метастазами. Все еще спорной остается необходимость проведения лучевой терапии на весь объем головного мозга после хирургического вмешательства или проведения стереотаксической радиохирургии: местный контроль кажется лучше при комбинированном подходе, но общая выживаемость не улучшается. У пациенток с продолжительностью жизни более 12 месяцев после лучевой терапии на весь объем головного мозга отмечается выраженная поздняя нейротоксичность. Тотальное облучение мозга является методом выбора у пациенток с одиночными метастазами в головном мозге, не поддающимися хирургическому или радиохирургическому лечению, с активным системным заболеванием, а также у пациенток с множественными метастазами в головном мозге. Частота положительного ответа на лечение церебральных метастазов методом противоопухолевой лекарственной терапии неоднозначна, но при лечении церебральных метастазов опухолей высокочувствительных к химиотерапии (серозный рак яичников, мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы) в большинстве случаев аналогична результатам лечения первичной опухоли и экстракраниальных метастазов [33–37].

Akiyoshi Ogino с соавторами (Отделение нейрохирургии Медицинской школы Университета Нихон, Оягути-Камимачи, Итабаси-ку, Токио, Япония, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo, Japan) сообщают об эффективности лечения с помощью стереотаксической радиохирургии. Было выявлено шестнадцать пациенток. Их средний возраст при постановке диагноза метастазов в головном мозге составил 56 лет. Средний интервал от постановки диагноза рака яичников до метастазов в головном мозге составил 27,5 месяцев, а среднее число метастазов в головном мозге — два. Средний балл по шкале Карновского составил 80 %. Медиана выживаемости после выявления метастазов в головном мозге составила 12,5 месяцев, а шестимесячная и однолетняя выживаемость — 75 % и 50 %, соответственно. Результаты этого

исследования свидетельствуют о том, что стереотаксическая радиохирurgia является эффективным и приемлемым выбором для лечения метастазов рака яичников в ЦНС [38].

Simon Gray et al. (Department of Clinical Oncology, Lancashire Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Preston, UK) опубликовали сообщение о лечении 68-летней пациентки с метастазами в головном мозге серозного рака яичников с использованием Нирапариба в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии второй линии, продолжительность жизни которой составила более 17 месяцев [39].

Роль противоопухолевой лекарственной терапии в лечении метастатических опухолей ЦНС длительное время вызвала сомнения в результативности данного вида лечения, учитывая тот факт, что не все противоопухолевые препараты могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Основываясь на вышеприведенных фактах, можно сделать вывод, что роль химиотерапии в лечении церебральных метастазов и в настоящее время остается спорной. Однако растущее количество как лабораторных, так и клинических данных свидетельствует о том, что некоторые из недавно разработанных цитотоксических агентов могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, а, следовательно, их можно использовать в лечении пациентов с метастазами в головном мозге. Так, многие авторы сообщают об эффективности химиотерапии при лечении метастатических опухолей ЦНС. Эти результаты свидетельствуют о том, что используемые химиотерапевтические агенты проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая регрессию метастазов в головном мозге. Этот подход дает существенное преимущество и за счет одновременного контроля экстракраниальных проявлений заболевания.

Xiaoyu Niu с соавторами (Obstetric and Gynecologic Department, Sichuan University Huaxi Second Hospital, Sichuan Province, China) сообщают об эффективности комплексного лечения пациенток с метастазами рака яичников в ЦНС. Проведен ретроспективный обзор случаев рака яичников с метастазами в головном

мозге, лечившихся в учреждениях трех стран (Канада, Китай и Индия), и проведен поиск исследований, касающихся церебральных метастазов при раке яичников, сообщающих о выживаемости, связанной с методом лечения. Выживаемость анализировалась в соответствии с режимами лечения, включающими (1) хирургический этап или облучение гамма-ножом с другими методами или без них, (2) другие методы без операции или облучения гамма-ножом или (3) только паллиативное лечение. В исследование были включены двенадцать пациенток (средний возраст 56 лет) с подробными данными о лечении и катамнезе. Медиана времени от постановки диагноза рака яичников до метастазирования в головной мозг составила 19 месяцев (диапазон от 10 до 37 месяцев), а общая медиана выживаемости составила от постановки диагноза рак яичников 38 месяцев (от 13 до 82 месяцев). Медиана выживаемости с момента выявления метастазов в головном мозге составила 17 месяцев (от 1 до 45 месяцев). Среди пациенток, получавших комплексное лечение, включающее лучевую терапию гамма-ножом или хирургическое лечение, медиана выживаемости после выявления метастазов в головном мозге составила 25,6 месяцев по сравнению с 6,0 месяцами у пациенток, лечение которых не включало эти методы. Анализ исследования показал, что комбинированное лечение, включающее хирургический этап в сочетании со стереотаксической лучевой терапией, привело к улучшению медианы выживаемости (25 месяцев против 6,0 месяцев) [40].

Anton Wohl с соавторами сообщают о проведенном лечении в группе пациенток с метастазами в головном мозге рака яичников в Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel. Авторы описали методы лечения, их исходы и определили прогностические факторы. Таким образом, в период с января 1995 года по декабрь 2014 года в Медицинском центре «Шеба» прошли лечение 25 пациенток с метастазами рака яичников в головном мозге. Средний возраст пациенток на момент выявления метастатического поражения ЦНС составил 62,7 года. Средний интервал между диагнозом первичного рака и метастазированием

в головной мозг составил 42,3 месяца. У 20 % пациенток единственным проявлением заболевания было метастатическое поражение головного мозга. Множественные метастазы в головном мозге наблюдались у 25 % больных. Одиннадцать пациенток лечили с использованием протоколов хирургического вмешательства и лучевой терапии в различных порядках: хирургическое вмешательство с последующей комPLEMENTАРНОЙ лучевой терапией всего мозга, хирургическое вмешательство с последующей стереотаксической радиохирургией и хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией на весь объем головного мозга, а затем адьювантной стереотаксической радиохирургией. Пять пациенток перенесли только хирургическое вмешательство, а девять пациенток лечили только лучевой терапией (на весь объем головного мозга, стереотаксическая радиохирургия или и то, и другое). Одномерный анализ предикторов выживаемости показал, что возраст старше 62,7 лет на момент поражения центральной нервной системы был значимым фактором риска, а лептоменингеальное поражение плохим прогностическим фактором. Однако многофакторный анализ предикторов выживаемости показал, что множественные поражения головного мозга (>4) являются плохим прогностическим фактором, а многофакторный анализ времени до прогрессирования показал, что комбинированное лечение хирургией и облучением приводит к более длительным медианным периодам выживаемости без прогрессирования, чем каждый метод в отдельности. Авторы пришли к выводу, что единственными значимыми предикторами выживаемости или выживаемости без прогрессирования в данной когорте были количество метастазов в головном мозге и способ лечения [41].

Larson D. M. et al. опубликовали анализ ретроспективного обзора в клиническом центре им. М. Д. Андерсона Техасского университета и Институте опухолей. Были выявлены метастазы в ЦНС у 13 из 4456 пациенток с серозной аденокарциномой яичников (0,29 %), зарегистрированных в период с 1944 по 1984 годы. До 1968 года не было выявлено

ни одной пациентки с метастазами в ЦНС. Медиана общей выживаемости составила 29 месяцев; после диагностики метастазов в головном мозге — пять месяцев. Пациентки с солитарными метастазами в ЦНС жили дольше, чем пациентки с сопутствующими системными метастазами. Пациентки, получавшие хирургическое лечение, жили дольше, чем те, кто не подвергался операции. При хирургической резекции, послеоперационном облучении и системной химиотерапии, как сообщают авторы, возможно значительное симптоматическое улучшение и длительная ремиссия [42].

E. Ratner с соавторами в своем исследовании оценивали частоту метастазирования в головной мозг рака яичников и оценивали риск метастазирования рака яичников в ЦНС у пациенток с мутациями генов *BRCA*. Таким образом, данное ретроспективное исследование включало 4515 пациенток с диагнозом рак яичников в период с 1 января 2011 года по 31 января 2018 года из базы данных Flatiron Health. Из 4515 пациенток 473 имели мутацию в генах *BRCA*. В общей сложности 46 пациенток (1 %) имели метастазы в головном мозге. Из тех, кто имели мутации в генах *BRCA*, у 3 % (14/473) развились метастазы в головном мозге. Среди пациенток, у которых развились церебральные метастазы, медиана времени от постановки диагноза рака яичников до появления церебральных метастазов составила 27 месяцев при наличии у пациенток мутаций в генах *BRCA* и 35 месяцев при отсутствии у пациенток мутаций в генах *BRCA*. Общая выживаемость после выявления церебральных метастазов достоверно не отличалась по статусу *BRCA*. Авторы предполагают, что у пациенток с наличием мутаций в генах *BRCA* имеется более высокий риск развития метастазов в головном мозге. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти выводы и лучше понять потенциальные механизмы развития церебральных метастазов у пациенток с мутациями в генах *BRCA* [43].

J. R. Hardy et al. сообщают о серии из 52 пациенток, получавших комбинированную химиотерапию платиной, адриамицином и циклофосфамидом, у 6 из них развились церебральные



метастазы, частота которых была 11,6 %. Средний возраст пациенток с церебральными метастазами был аналогичен возрасту пациенток без этого осложнения. Пациенткам проводилось химиотерапевтическое лечение, и у четырех из шести был достигнут полный ответ. Результаты лечения церебральных метастазов были следующими: два месяца — у двух пациенток, три месяца — у одной пациентки, шесть месяцев — у одной пациентки, 10 месяцев и 41 месяц — у оставшихся двух. Авторы считают, что если этот метод будет описан другими авторами как эффективный метод лечения, возможно, потребуется рассмотреть вопрос о профилактической лучевой терапии головного мозга пациенток, достигших полной ремиссии после системной химиотерапии [44].

R. M. Leon-Salas et al. представили результаты лечения пациенток с метастазами рака яичников в головном мозге с использованием стереотаксической радиохирургии за последние 25 лет в учреждении Innovative Cancer Institute, South Miami, United States. Стереотаксическая лучевая терапия становится все более важным методом в лечении метастазов в головном мозге, в том числе и при раке яичников. Проанализированы медицинские карты 9 пациенток с метастазами рака яичников в головном мозге, получавших стереотаксическую лучевую терапию на область церебральных метастазов в период с 1993 по 2018 годы. По оценкам Каплана Мейера, медиана общей выживаемости после проведенной стереотаксической радиохирургии составила 10,6 месяцев (от 2,5 до 81 месяцев). У двух из 9 пациенток отмечалась остаточная опухоль, требующая проведения дополнительного метода лечения. При оценке причины смерти остальных семи пациенток было установлено: двое умерли от прогрессирования процесса в головном мозге, а остальные — от прогрессирования заболевания без прогрессирования процесса в головном мозге. Авторы сообщают, что стереотаксическая лучевая терапия при раке яичников является безопасным и эффективным методом лечения. При использовании этого метода лечения возможно достижение долгосрочной выживаемости при контроле процесса в головном мозге [45].

Bhavana Pothuri et al. (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York) провели ретроспективный обзор всех пациенток, перенесших трепанацию черепа в период с 1989 по 2001 год по поводу гистологически подтвержденного рецидива рака яичников с метастазами в ЦНС. Было выявлено метастазирование в ЦНС у 14 пациенток, средний возраст которых на момент постановки диагноза составил 59,3 лет (диапазон от 45 до 70 лет). Гистологическое распределение было следующим: папиллярно-серозная аденокарцинома — девять пациенток; эндометриоидная аденокарцинома — две пациентки; смешанная папиллярно-серозная и эндометриоидная аденокарцинома — у одной пациентки; карциносаркома — у одной пациентки и низкодифференцированная аденокарцинома — у одной пациентки. Медиана времени от первоначального диагноза рака яичников до рецидива в ЦНС составила 3,5 года (диапазон от 1,3 до 8,2). У 7 пациенток (50 %) рецидив в ЦНС был первым местом проявления возврата заболевания. Восемь пациенток (57 %) имели экстракраниальное поражение на момент прогрессирования заболевания с поражением ЦНС. Единственными серьезными послеоперационными осложнениями были тромбозы глубоких вен, развившиеся у двух пациенток. Ни у одной пациентки не развился неврологический дефицит в результате трепанации черепа. Одна пациентка умерла от прогрессирования болезни через 37 дней после операции. Послеоперационное лечение включало облучение всего мозга у 11 пациенток, химиотерапию у четырех и гормональную терапию у четырех. У четырех пациенток (29 %) был повторный рецидив в ЦНС. Краниотомия с адьювантной лучевой терапией может обеспечить контроль над метастазами в головном мозге у большинства этих пациенток и может привести к улучшению выживаемости по сравнению с лучевой терапией только у отдельных пациенток [46].

В настоящее время при лечении метастатических опухолей ЦНС возможно сочетание различных методов противоопухолевого лечения. Такие подходы оказывают значительное влия-

ние на продолжительность и качество жизни пациенток. В настоящее время, в лечении метастатических опухолей ЦНС используются комбинации таких методов как хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией, лучевая терапия в сочетании с противоопухолевыми лекарственными препаратами, второй метод чаще применим для пациенток с глубинно расположенными метастазами или при множественном поражении ЦНС, а также при наличии экстракраниальных метастазов. Огромный арсенал имеющихся в настоящее время противоопухолевых лекарственных препаратов и современные методы лучевой терапии, такие как стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия, используются часто даже при солитарных церебральных метастазах за исключением неврологически симптомных очагов. Лучевая терапия на весь объем головного мозга в настоящее время все чаще используется при множественном поражении головного мозга или при наличии у пациенток лептоменингеального канцероматоза [47–51].

Peter D. Leroux et al. опубликовали 10-летний ретроспективный обзор в Медицинском центре Университета Вашингтона (Сиэтл, Вашингтон). Выявлено 14 пациенток с церебральными метастазами рака яичников. Средний возраст пациенток при диагностике церебральных метастазов составил 52,5 года. Медиана интервала от постановки диагноза карциномы яичников до постановки диагноза метастазов в ЦНС составила 14,5 месяца. Семь пациенток получали терапию цисплатином до рецидива в ЦНС. Семь пациенток прошли повторный осмотр до развития метастазов в ЦНС; у трех результаты были отрицательными. У восьми пациенток во время рецидива в ЦНС наблюдалось экстракраниальное проявление заболевания. Неврологические проявления включали двигательную слабость, судороги, головную боль, спутанность сознания и нарушение речи. Все метастазы были диагностированы при помощи методов нейровизуализации. У девяти больных имелись единичные очаги, пятерым из которых была выполнена хирургическая резекция очага с гистологическим подтверждением метастазов рака яичников. Медиана выживаемости составила два месяца

у пациенток, получавших только лучевую терапию, и 17 месяцев у пациенток, получавших хирургическое вмешательство в комбинации с лучевой терапией. Медиана выживаемости всей серии составила три месяца. Наличие множественных церебральных метастазов или признаков экстракраниального распространения отрицательно влияла на выживаемость. Прогноз больных с церебральными метастазами карциномы яичников представляется неблагоприятным. Однако ранняя диагностика с помощью методов нейровизуализации с последующей хирургической резекцией и лучевой терапией может улучшить общую выживаемость у данной группы пациенток [52].

### Заключение

Метастатическое поражение ЦНС, возникающее на разных этапах течения онкологического заболевания (и после ремиссии, и во время проведения противоопухолевого лечения), в подавляющем большинстве случаев по-прежнему считается терминальной фазой болезни и характеризуется плохим прогнозом. Если рассматривать поэтапность формирования лечебной тактики при метастатическом поражении ЦНС, то, начиная с середины прошлого столетия и до начала нынешнего, основными методами лечения являлись хирургический и лучевая терапия на весь объем головного мозга, что, в общем, оказывало недолговременный эффект, а продолжительность жизни составляла от 3 до 6 месяцев. Как показано в настоящем обзоре, в последние десятилетия благодаря совершенствованию методов диагностики онкологических заболеваний (МРТ головного мозга, ПЭТ/КТ, молекулярно-генетические технологии) и противоопухолевого лечения (различные современные методики лучевой терапии и хирургических подходов, новые противоопухолевые препараты) наметились важные изменения в лечении метастатических опухолей ЦНС, демонстрирующие долгосрочную выживаемость с сохранением хорошего качества жизни пациенток. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения различных комбинаций методов лечения у данной группы пациенток, основываясь на таких факторах как,

распространенность опухолевого процесса на момент метастатического поражения ЦНС, выраженность неврологического дефицита, количество церебральных метастазов, молекулярно-генетический статус пациента, с целью повышения, как церебрального контроля, так и общей выживаемости.

Таким образом, основная клиническая проблема заключается в том, что рак яичников метастазирует в ЦНС редко. При этом пациенткам с солитарным поражением ЦНС, как правило, выполняется хирургическое удаление церебрального метастаза с последующим проведением лучевой терапии на весь объем головного мозга или локально на ложе удаленной опухоли. При лечении солитарных церебральных очагов в настоящее время также широко используется метод стереотаксической радиохирургии на метастатический очаг. Этот метод может использоваться и при множественном изолированном поражении ЦНС без признаков экстракраниального прогрессирования заболевания. Лучевая терапия в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией применяется при поражении ЦНС, как солитарном, так и множественном, при наличии вторичных очагов в других органах. Иногда,

как при солитарном поражении ЦНС, так и при диссеминированном процессе, сочетающим экстра- и интракраниальные метастазы, используется метод противоопухолевой лекарственной терапии самостоятельно ввиду высокой чувствительности данных опухолей. Все вышеперечисленные методы (хирургическое, различные варианты лучевой терапии, противоопухолевая лекарственная терапия) являются основными направлениями в лечении метастатических опухолей ЦНС, независимо от первоисточника, но комбинированное или последовательное использование каждого из этих подходов все же подбирается на основе ожидаемой вероятности общей выживаемости, локального контроля и состояния выраженности неврологического дефицита перед планированием лечения. Опираясь на проведенный анализ лечения пациенток с метастатическим поражением ЦНС при раке яичников, следует отметить, что при определении тактики их ведения необходимо делать акцент, прежде всего, на продолжительность жизни, связанной с выбранным методом.

*Конфликт интересов.*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Greenlee R. T., Hill-Harmon M. B., Murray T. et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15–36.
2. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
3. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* 2015;65: 5–29.
4. Kurman R. J., Shih Ie M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am. J. Pathol.* 2016; 186:733–747.
5. Kurman R. J., Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010;34: 433–443.
6. Karst A. M., Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J. Oncol.* 2010; 932371.
7. Levanon K., Crum C., Drapkin, R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J. Clin. Oncol.* 2008;26: 5284–5293.
8. Bowtell D. D. et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2015; 15:668–679.
9. Balvert-Locht H. R., Coebergh J. W., Hop W. C. Improved prognosis of ovarian cancer in The Netherlands during the period 1975–1985: a registry-based study. *Gynecol Oncol* 1991;42: 3–8.
10. Einhorn N., Nilsson B., Sjovall K. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. Study from a well-defined Swedish population. *Cancer* 1985;55: 2019–2025.
11. Swenerton K. D., Hislop T. G., Spinelli J. et al. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985;65:264–270.

12. Boente M. P., Schilder R., Ozols R. F. Gynecologic cancers. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1997; 17:536–561.
13. Cohen Z. R., Suki D., Weinberg J. S. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 2004;66:313–325.
14. Barker G. H., Orledge J., Wiltshaw E. Involvement of the central nervous system in patients with ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:690–694.
15. Geisler J., Geisler H. E. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 57:246–249.
16. Pectasides D., Pectasides M., Economopoulos Th. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer: A Review of the Literature. *The Oncologist* 2006;11:252–260.
17. Bergman F. Carcinoma of the ovary: a clinico-pathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1966;45: 211–231.
18. Leone Roberti Maggiore U., Valenzano Menada M., Venturini P. L., Ferrero S. The potential of sunitinib as a therapy in ovarian cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 1671–1686.
19. Naora H., Montell D. J. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. *Nat Rev Cancer* 2005;5: 355–366.
20. Kui Deng, Chunyan Yang, Qilong Tan, Wei Song, Mingliang Lu, Weiwei Zhao, Ge Lou, Zhenzi Li, Kang Li, Yan Hou. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecologic Oncology*. 2018; 3: 460–465.
21. Rodriguez G. C., Soper J. T., Berchuck A., Oleson J., Dodge R., Montana G. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:1553–1560.
22. Pectasides D., Arsvntinos G., Fountzilas G., Kalofonos C.H., Efstathiou E., Karina M., Pavlidis N., Farmakis D., Economopoulos T.H. and Dimopoulos M. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Experience and Review of the Literature. *Anticancer Research* 2005;25: 3553–3558.
23. Lee Y. K., Park N. H., Kim J. W., Song Y. S., Kang S. B., Lee H. P. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2008; 3:505–509.
24. Качев С. И., Медведев С. В., Булычкин П. В., Михина З. П., Романов Д. С., Насхлеташвили Д. Р., Москалева Е. А., Севян Н. В. Лучевая терапия в комплексном лечении метастазов в головной мозг. *Радиационная онкология и ядерная медицина*. 2013; 2: 25–29.
25. Стажированная радиохирургия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. / Осин И. К., Голанов А. В., Банов С. М., Артеменкова А. Е., Костюченко В. В., Далечина А. В. *Нейрохирургия*. 2021. Т. 23. № 1. С. 26–37.
26. Geisler J. P., Geisler H. E. Brain Metastases in Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1995; 2: 246–249.
27. Kwon J., Yoon J. H., Lim M. C. Treatment Results and Prognostic Factors of Brain Metastases From Ovarian Cancer: A Single Institutional Experience of 56 Patients. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2018;28:1631–1638.
28. Kawana K., Yoshikawa H., Yokota H., Nakagawa K., Tsutsumi O., Taketani Y. Successful Treatment of Brain Metastases from Ovarian Cancer Using Gamma-Knife Radiosurgery. *Gynecologic Oncology*. 1997; 2:357–359.
29. Sekine M., Yoshihara K., Komata D., Haino K., Nishino K., Tanaka K. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39: 292–296.
30. Watanabe A., Shimada M., Kigawa J., Iba T., Oishi T., Kanamori Y., Terakawa N. The benefit of chemotherapy in a patient with multiple brain metastases and meningitis carcinomatosa from ovarian cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2005; 10:69–71.
31. Corn B. W., Greven K. M., Randall M. E., Wolfson A., Kim R. Y., Lanciano R. M. The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: Analysis of 32 cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1995; 6: 955–959.
32. Kaminsky-Forreth M.-C., Weber B., Conroy T., Spaeth D. Brain metastases from epithelial ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2000;5: 366–371.
33. Насхлеташвили Д. Р., Карахан В. Б., Севян Н. В. Выбор тактики лечения больных раком яичников с метастазами в головном мозге. *Опухоли головы и шеи*. 2011;4: 12–15.
34. Банов С. М., Гуторов С. Л., Колядина И. В., Смолин А. В., Крюков Е. В., Голанов А. В., Ветлова Е. П. Рак молочной железы с метастазами в головной мозг: современные возможности лечения. *Вопросы онкологии*. 2021; 5: 614–623.
35. Хакимова Г. Г., Титова Т. А., Кузьминов А. Е., Горбунова В. А., Делекторская В. В., Борисова Т. Н. Казуистический случай лечения диссеминированного мелкоклеточного рака легких Фарматека. 2017; 8: 19–22.
36. Румянцев А. А., Тюляндина А. С. Практические аспекты лечения рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников. *Медицинский совет*. 2019; 19: 144–149.

37. Севян Н. В., Насхлеташвили Д. Р., Карахан В. Б., Прозоренко Е. В., Белов Д. М., Алешин В. А., Бекяшев А. Х., Митрофанов А. А., Погосова А. А., Борисова Т. Н., Автомонов Д. Е. Лучевая терапия в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией в лечении метастатического поражения головного мозга при раке яичников: клинический случай. Онкогинекология. 2022; 1: 46–53.
38. Ogino A., Hirai T., Fukushima T., Serizawa T., Watanabe T., Yoshino A., Katayama Y. Gamma knife surgery for brain metastases from ovarian cancer. *Acta Neurochirurgica*. 2012; 154:1669–1677.
39. Gray S., Khor X. Y., Yiannakis D. Niraparib as maintenance therapy in a patient with ovarian cancer and brain metastases *BMJ Case Reports*. CP 2019;12:e230738.
40. Niu X., Rajanbabu A., Delisle M., Peng F., Vijaykumar D. K., Pavithran K., Feng Y., Lau S., Gotlieb W. H., Press J. Z. Brain Metastases in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Multimodal Treatment Including Surgery or Gamma-Knife Radiation Is Associated With Prolonged Survival. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013; 9: 816–822.
41. Wohl A., Kimchi G., Korach J., Perri T., Zach L., Zibly Z., Harel R., Nissim U., Spiegelmann R., Nass D., Cohen Z. R. Brain Metastases from Ovarian Carcinoma: An Evaluation of Prognostic Factors and Treatment. *Neurol India* 2019;67:1431–6.
42. Larson D. M., Copeland L. J., Moser R. P., Malone J. M., Gershenson D. M., Wharton J. T. Central nervous system metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Obstetrics and Gynecology*, 1986; 68(6):746–750.
43. Ratner E., Bala M., Louie-Gao M., Hazard S., Brastianos P. Brain metastases in primary ovarian cancer: Real-world data. *Abstracts Gynaecological Cancers*.| 2018; 8:VIII338.
44. Hardy J. R., Harvey V. J. Cerebral metastases in patients with ovarian cancer treated with chemotherapy. *Gynecologic Oncology*. 1989; 3:296–300.
45. Leon-Salas R. M., Amendolaa O. B., Martineza P. F., Sammie A. W., Amendolaa R. C. Radiosurgery for brain metastases from ovarian cancer: an analysis of 25 years' experience with Gamma Knife treatment. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2019;6: 667–671.
46. Pothuri B., Chi D. S., Reid Th., Aghajanian C., Venkatraman E., Alektiar K., Bilskye M., Barakat R. R. Craniotomy for Central Nervous System Metastases in Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2002; 1: 133–137.
47. Achrol A. S., Rennert R. C., Anders C., Soffi etti R., Ahluwalia M.S, Nayak L., Peters S., Arvold N. D., Harsh G. R., Steeg P. S. Brain metastases. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019; 5: 5.
48. Kwon J. W., Yoon J. H., Lim M. C., Joo J., Yoo H., Shin S. H., Park S. Y., Lee S. H., Kim Y. J., Kim J. Y. Treatment results and prognostic factors of brain metastases from ovarian cancer: A single institutional experience of 56 patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2018; 28: 1631–1638.
49. Карахан В. Б. Первичные и метастатические опухоли центральной нервной системы. *Проблемы клинической медицины*. 2009; 1: 10.
50. Карахан В. Б., Белов Д. М. Хирургическое лечение церебральных метастазов рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;2: 47.
51. Севян Н. В., Карахан В. Б., Цыбульская Ю. А., Бондаренко Ю. В. Церебральные метастазы рака эндометрия. Диагностические и нейрохирургические аспекты. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013; 1–2: 72–82.
52. Leroux P. D., Berger M. S., Elliott J. P., Tamimi H. K. Cerebral metastases from ovarian carcinoma. *Cancer*. 1991; 8: 2194–2199.

## АВТОРЫ

Севян Надежда Вагаришаквна, кандидат медицинских наук, врач отделения нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, доцент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, 24, e-mail: hope-sev@yandex.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>.

Sevyan Nadezhda V., Ph.D. in Medical Sciences, neurosurgery department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia. I. M. Department of Oncology, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia, e-mail: hope-sev@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>.

Насхлеташвили Давид Романович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: nas-david@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>.

Naskhletashvili David R., Ph.D. in Medical Sciences, neurosurgery department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia, e-mail: nas-david@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>.

*Каракхан Владислав Борисович*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: karakhan@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>.

*Karakhan Vladislav B.*, Ph.D. in Medical Sciences, Professor, neurosurgery department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia, e-mail: karakhan@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6325-716X>.

*Прозоренко Евгений Влдимирович*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, e-mail: prozorenko1984@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>.

*Prozorenko Evgeniy V.*, Ph.D. in Medical Sciences, Department of Oncology, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia, e-mail: prozorenko1984@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>.

*Белов Дмитрий Михайлович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: dmbelov@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

*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, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

*Алешин Владимир Александрович*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: aloshin@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1389-9038>.

*Aleshin Vladimir A.*, Ph.D. in Medical Sciences, neurosurgery department, SMRC Oncology N. N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: aloshin@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1389-9038>.

*Бекяшев Али Хасьянович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нейрохирургическим (нейроонкологическим) отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: abekyashev@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>.

*Bekyashev Ali K.*, Ph.D. in Medical Sciences, Professor, a head of neurosurgery department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia, e-mail: abekyashev@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4160-9598>.

*Митрофанов Алексей Андреевич*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: mitrofanov-aa@list.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>.

*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, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>.

*Борисова Татьяна Николаевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 15478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: tborisova111@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>.

*Borisova Tatiana N.*, Ph.D. in Medical Sciences, Radiology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia, e-mail: tborisova111@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>.

*Автомонов Дмитрий Евгеньевич*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, e-mail: dgino@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0147-8554>.

*Avtomonov Dmitry E.*, Ph.D. in Medical Sciences, Department of Oncology, Faculty of Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia, e-mail: dgino@yandex.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0147-8554>.