



Новые возможности для лечения больных раком яичников с метастазами в головной мозг

А.Г. Кедрова^{1,2}, С.Э. Красильников³, А.Г. Винокуров⁴, А.И. Беришвили², Т.А. Грея¹,
О.П. Крашенков⁵, Е.С. Половников³

¹Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речуновская, 15;

⁴нейрохирургическое отделение ФНКЦ ФМБА России; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵отделение противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Головной мозг – нетипичная локализация для метастазов при прогрессировании рака яичников; частота встречаемости таких метастазов, по данным литературы, статистически не превышает 0,5–3,0 % случаев. Зарегистрированная заболеваемость раком яичников с метастазами в головной мозг возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни больных раком яичников и более точной диагностикой. Предсказать метастатическое поражение центральной нервной системы пока невозможно, так как окончательно не определены прогностические биомаркеры, хотя появились определенные достижения в лечении таких больных. Сегодня, основываясь на патологических и молекулярно-генетических особенностях опухоли, возможно выбрать индивидуальное лечение и получить хорошие перспективы на будущее. Многие авторы сообщают о возможности комбинированного лечения: хирургическая резекция церебрального очага с последующей локальной лучевой терапией и/или в комбинации с лекарственной терапией. В большинстве случаев такие больные имели гистологический тип опухоли «серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности (HGSOC)» и первоначально хороший ответ на химиотерапию препаратами платины и таксанами, а метастазы в головной мозг выявлялись через 2–4 года от начала лечения. Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также экспрессия рецепторов андрогенов в первичной опухоли могут являться факторами повышенного риска по развитию метастазов в центральной нервной системе и определять дальнейшее лечение пациентки. В данной статье мы разбираем 3 клинических случая больных раком яичников с метастатическим поражением мозга.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, рак яичников, *BRCA*, лечение, управление, патология, диагностика, лучевая терапия, операция

Для цитирования: Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Винокуров А.Г. и др. Новые возможности для лечения больных раком яичников с метастазами в головной мозг. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):106–113. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-106-113.

New treatment options for patients with brain metastases from ovarian cancer

A.G. Kedrova^{1,2}, S.E. Krasilnikov³, A.G. Vinokurov⁴, A.I. Berishvili², T.A. Greyan¹, O.P. Krashenkov⁵, E.S. Polovnikov³

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin. National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁴Department of Neurosurgery, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁵Department of Anticancer Drug Therapy, Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com

Brain metastases from ovarian cancer are quite rare: they affect no more than 0.5–3.0 % of patients according to the literature. However, the incidence of brain metastasis is increasing, which is attributed to longer survival of ovarian cancer patients and more accurate diagnosis. It is not possible to predict metastasis to the central nervous system, because reliable prognostic biomarkers have not been identified so far, although there have been some achievements in the treatment of such patients. Novel pathological and molecular tumor markers allow doctors to plan individual treatment for each patient and ensure good outcome. Many authors recommend combination treatment that includes surgical resection of the cerebral lesion followed by local radiotherapy alone or in combination with pharmacotherapy. The majority of these patients had high-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) and initially responded to chemotherapy with platinum and taxanes, while brain metastases were detected 2 to 4 years after treatment initiation. Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, as well as expression of androgen receptors in the primary tumor, may be the risk factors for metastases to the central nervous system and, therefore, should determine further treatment strategy. In this article, we analyzed 3 cases of ovarian cancer with brain metastases.

Key words: brain metastases, ovarian cancer, *BRCA*, treatment, management, pathology, diagnosis, radiation therapy, surgery

For citation: Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Vinokurov A.G. et al. New treatment options for patients with brain metastases from ovarian cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):106–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-106-113.

Введение

Рак яичников (РЯ) до сих пор остается одной из ведущих причин смерти от гинекологического рака. В США в 2020 г. зарегистрировано более 20 000 новых случаев РЯ и более 13 000 смертей от него [1]. В России в 2019 г. было зафиксировано 142 026 новых случаев и 7520 смертей от РЯ [2]. Прогрессирование РЯ, особенно серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности (HGSOC), чаще происходит за счет диссеминации опухоли по брюшине и распространения опухолевых клеток через перитонеальную жидкость или лимфатическую систему. Несмотря на чувствительность к химиотерапии, большинство рецидивов опухоли наблюдаются в течение 2 лет после окончания комбинированного лечения. Наиболее частыми участками метастазирования являются брюшина и сальник (86 %), тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы (70 %), кишечник (50 %) и селезенка (20 %) [3]. Ранее пациентки с РЯ не доживали до обнаружения метастазов в головной мозг. Поскольку при солидных опухолях такие метастазы часто не диагностируются, по данным вскрытий пациентов, их частота может достигать 40 % [4]. При РЯ частота метастазов в центральную нервную систему составляет от 0,49 до 6,1 % случаев [5]. Эту неоднородность можно частично объяснить тем, что в разных странах мониторинг данных пациентов различается, а произошедшее в последнее время усовершенствование диагностических процедур повысило качество диагностики метастазов. В настоящий момент нет установленных рекомендаций по ведению больных РЯ с метастатическим поражением головного мозга, прогноз для них остается неудовлетворительным

и требует особого внимания к каждому конкретному случаю.

Цель нашей работы — представить 3 случая метастатического поражения головного мозга у больных серозным РЯ высокой степени злокачественности, оценить их прогностические факторы, клинические и патологические особенности, доступные методы лечения и будущие терапевтические варианты.

Клинический случай 1

Пациентка 54 лет поступила в отделение онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в мае 2018 г. с диагнозом «С56. РЯ Т3сNxM0, IIIc стадия заболевания. Прогрессирование основного заболевания». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии. Степень артериальной гипертензии — III. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Абдоминальное ожирение III степени. Нарушение толерантности к глюкозе.

Анамнез: в январе 2014 г. выявлено увеличение живота в объеме, выполнена диагностическая лапароскопия, и установлен диагноз РЯ IIIc стадии. Лечение началось с неoadъювантной химиотерапии (карбоплатин и паклитаксел 4 курса), в июне 2014 г. выполнены циторедуктивная операция, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника (протокол операции отсутствует). Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности, метастазы по брюшине, в большом сальнике, с поражением обоих яичников и маточных труб с распространением на тело матки. Умеренные признаки лечебного патоморфоза. В послеоперационном периоде проведено дополнительно 3 курса химиотерапии по прежней схеме. В августе 2014 г. достигнута полная клиническая

ремиссия заболевания, и пациентка оставлена под динамическим наблюдением. В сентябре 2015 г. рецидив заболевания — метастаз в левый надпочечник и парааортальные лимфатические узлы L1–L2. Проведена повторная циторедуктивная операция — адреналэктомия слева, удаление забрюшинных лимфатических узлов (R0). Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности, строение соответствует первично удаленной опухоли. В послеоперационном периоде — 6 курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м^2 + карбоплатин AUC5. С февраля 2016 г. пациентка находилась под наблюдением, достигнута клиническая ремиссия. С апреля 2018 г. больную стали беспокоить периодические головные боли, головокружения, слабость, периодическое онемение левой руки, также отмечено увеличение уровней маркеров: СА-125 с 12,5 до 1466 МЕ/мл, НЕ4 с 48 до 346 пмоль/л. В апреле 2018 г. по данным компьютерной томографии (КТ) грудной и брюшной полости с контрастным усилением признаков прогрессирования РЯ не выявлено. В мае 2018 г. при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена внутримозговая опухоль правой теменной доли с выраженным перифокальным отеком, дислокацией срединных структур головного мозга (рис. 1, 2).

Объективный статус: левосторонняя пирамидная недостаточность, ECOG 0–1 (оценка по шкале Карновского — 90 баллов). 07.06.2018 проведена нейрохирургическая операция — удаление опухоли правой теменной доли. Опухоль медиально инфильтрировала фалькс; удалена полностью в пределах перифокальной зоны в объеме 50 см^3 . По данным КТ головного мозга от 08.06.2018

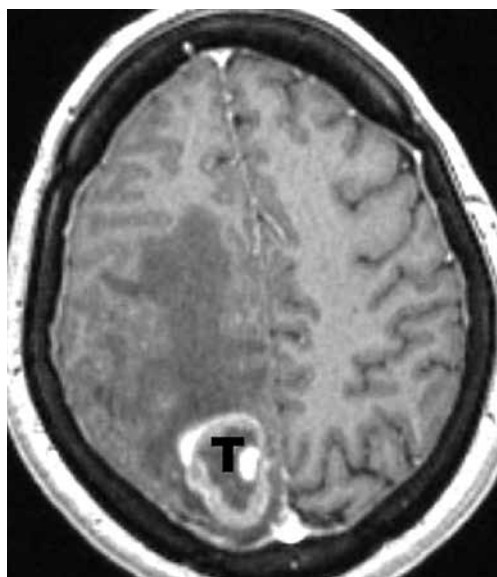


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль правой теменной доли (Т) с некротическими изменениями в центре

Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. Tumor of the right parietal lobe (T) with necrotic changes in its center

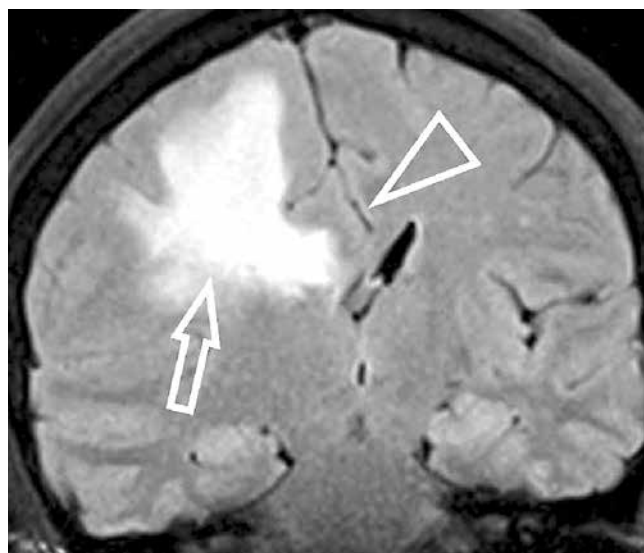


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография в коронарной проекции (FLAIR) демонстрирует перитуморальный отек (указан стрелкой) с масс-эффектом в виде смещения срединных структур (указан треугольной стрелкой) и компрессией заднего рога бокового желудочка

Fig. 2. Magnetic resonance images, coronal view (FLAIR). Peritumoral edema (arrow) with mass effect: displacement of medial structures (triangular arrow) and compression of the posterior horn of the lateral ventricle

в теменной доле справа отмечается участок сниженной плотности, неправильной формы, размером $49 \times 47 \text{ мм}$; дополнительных данных в пользу наличия очаговой патологии головного мозга, оболочечных и внутримозговых кровоизлияний, травматических повреждений не получено. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: опухоль головного мозга, соответствующая метастазу серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности; иммуногистологическое подтверждение: WT1, ER, CK7, p53, PAX8 — положительные. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов химиотерапии по схеме: бевацизумаб 15 мг/кг + карбоплатин AUC5 + паклитаксел 175 мг/м^2 . При контрольном обследовании в октябре 2018 г. данных, указывающих на прогрессирование заболевания, не выявлено, пациентка переведена на поддерживающую терапию бевацизумабом (Авегра® БИОКАД) до 15 курсов (последний курс в июне 2019 г.). МРТ головного мозга 13.02.2019: состояние после удаления метастатической опухоли в правой теменной области. Дополнительных новообразований нет (рис. 3).

17.01.2020 по данным ПЭТ-КТ выявлено увеличение уровня метаболической активности во внутрибрюшинных лимфатических узлах: в gastродуоденальной зоне, по ходу чревного ствола, в эпигастрии, группы лимфатических узлов размерами от $0,48 \times 1,1$ до $2,6 \times 1,7 \text{ см}$, паракаваальные и парааортальные лимфатические узлы размером до $3,5 \times 2,1 \text{ см}$. Маркеры: СА-125 — $780,5 \text{ МЕ/мл}$, НЕ4 — 467 пмоль/л . Ранее выполненный молекулярно-генетический тест на наиболее частые мутации в генах

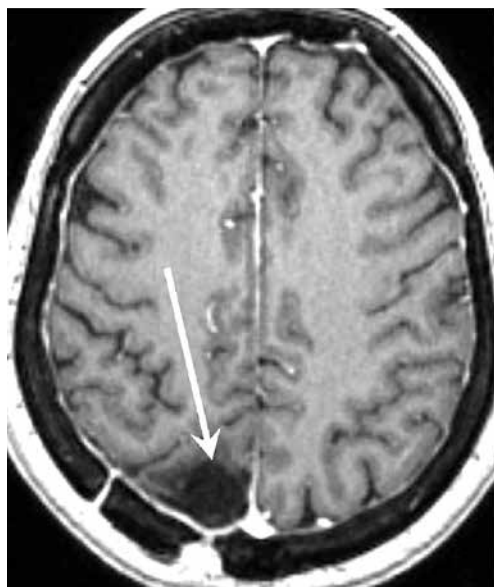


Рис. 3. Та же пациентка через год после операции. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль удалена, накопления контрастного препарата в ложе удаленной опухоли не отмечается

Fig. 3. Same patient one year postoperatively. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. The tumor was removed; there is no contrast agent accumulation in the tumor bed

BRCA1 (5382insC, 4153del, 185delAG) и BRCA2 (6174 delT) показал отсутствие таких мутаций. Тест был выполнен при помощи аллельспецифической полимеразной цепной реакции. С учетом длительного течения болезни и 4-го рецидива заболевания пациентке выполнено расширенное генетическое исследование на статус мутаций генов BRCA1/2 из блоков послеоперационного материала метастатической опухоли головного мозга. Метод исследования — секвенирование нового поколения (NGS). Выявлена мутация гена BRCA2 (ENST00000380152) с.5286T>G (p.Y1762X). Во время выполнения анализа пациентка получила 2 курса химиотерапии: топотекан 1,4 мг/м² в 1–3-й дни и бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 21 день (Авегра® БИОКАД) с положительной динамикой, однако лечение осложнилось гематологической токсичностью III степени тяжести, а полученные данные молекулярно-генетического анализа с наличием мутации гена BRCA2 позволили изменить схему на олапариб 600 мг/сут + бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день. Лечение начато после полного восстановления от побочных эффектов химиотерапии. В настоящий момент пациентка продолжает получать лечение: олапариб 600 мг/сут и бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день (Авегра® БИОКАД) с апреля 2020 г., достигнута частичная ремиссия: СА-125 — 72 МЕ/мл, НЕ4 — 156 пмоль/л, по данным ПЭТ-КТ от 07.07.2021 сохраняются участки метаболической активности во внутрибрюшинных лимфатических узлах размерами до 1,5 см, дополнительных, новых очагов не выявлено. Лечение переносит хорошо.

Клинический случай 2

Пациентка 59 лет поступила в отделение онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в октябре 2016 г. с диагнозом «С56. РЯ Т3сNxM0, IIIc стадия заболевания». Анамнез: в октябре 2016 г. заметила увеличение живота в объеме, появился болезненный дискомфорт в животе. 15.10.2016 выполнена диагностическая лапароскопия, установлен диагноз тотального канцероматоза, выполнена биопсия большого сальника и брюшины. Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности. Лечение начато с неоадъювантной химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5, проведено 4 курса с выраженным клиническим эффектом. 28.02.2017 выполнена циторедуктивная операция (R0) — экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, резекция сигмовидной кишки, тазовая перитонэктомия с одномоментным HIPEC — 90 мин (цисплатин 100 мг/м²). Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности с признаками лекарственного патоморфоза. Иммуногистохимическое исследование: положительное окрашивание на WT1, anti-PAX 8, ER, CK7; отрицательное окрашивание на CK20, CDX-2, синаптофизин. В послеоперационном периоде дополнительно 3 курса по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5. Ремиссия заболевания составила 25 мес. В мае 2019 г. обнаружен рецидив заболевания — 2 новообразования в передней брюшной стенке размерами от 1,7 до 2,3 см, увеличенный надключичный лимфатический узел до 1,9 см. Маркеры: СА-125 — 586 МЕ/мл, НЕ4 — 780 пмоль/мл. С мая по октябрь 2019 г. проведено 6 курсов химиотерапии: бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно (Авегра® БИОКАД), паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 в 21-й день. Достигнута клиническая ремиссия: СА-125 — 12,6 МЕ/мл, НЕ4 — 57 пмоль/мл, по данным КТ признаков опухоли не обнаружено. С учетом гистологического типа опухоли пациентке проведено молекулярно-генетическое тестирование сыворотки крови на распространенные мутации в генах BRCA1 (5382insC, 4153del, 185delAG, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA) и BRCA2 (6174delT); вышеуказанные мутации не найдены.

В ноябре 2020 г. пациентка пожаловалась на снижение памяти, частичное нарушение речи. По данным МРТ головного мозга от 26.11.2020 выявлена опухоль левой височной доли размерами 35 × 32 × 30 мм, с ишемическим отеком, частичной дислокацией срединных структур (рис. 4). Пациентка переболела полисегментарной пневмонией вирусной этиологии (J12.8), получала симптоматическую терапию, в том числе дексаметазон 16 мг/сут.

На онкологическом консилиуме с нейрохирургами решено выполнить удаление метастатической опухоли. 26.01.2021 выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа, микрохирургическое удаление опухоли левой височной доли. В послеоперационном периоде состояние пациентки с положительной динамикой в виде

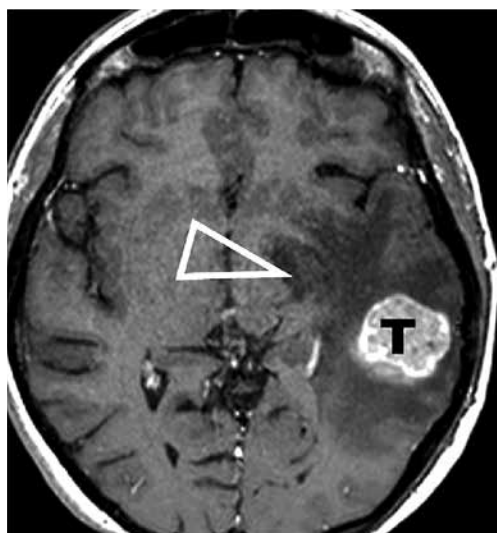


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль левой височной доли (Т) с перифокальным отеком и масс-эффектом в виде компрессии заднего рога бокового желудочка (указана стрелкой)

Fig. 4. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. Tumor of the left temporal lobe (T) with perifocal edema and mass effect: compression of the posterior horn of the lateral ventricle (arrow)



Рис. 6. Та же больная через 3 мес после операции. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль удалена, отмечается накопление контрастного препарата по периферии ложа удаленной опухоли (указано стрелкой)

Fig. 6. Same patient 3 months postoperatively. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. The tumor was removed; contrast agent is accumulated in the tumor bed (arrow)

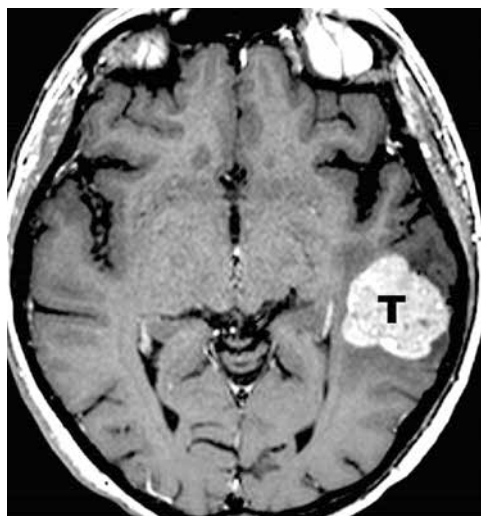


Рис. 5. Та же пациентка через 2 мес. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция демонстрирует увеличение размеров опухоли (Т) в 1,5 раза

Fig. 5. Same patient after 2 months. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. The tumor (T) has increased by 1.5 times

регресса общемозговой, неврологической симптоматики. Контрольная КТ головного мозга 27.01.2021: новых очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, послеоперационные изменения.

Гистологическое заключение: метастатическая опухоль соответствует типу серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности. Положительный результат иммуногистохимического исследования на CK7, ER, PAX-8, сильная и диффузная положительная

реакция на WT1, высокая экспрессия p53 и p16. В образцах блоков опухоли проведен молекулярно-генетический анализ набором реагентов ДНК-технологии «Онкогенетика BRCA», в исследуемом материале выявлена мутация BRCA1 5382insC (c5266dupC, p.Gln1756Profs). С февраля 2021 г. пациентка получает олапариб 600 мг/сут и бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день (Авега® БИОКАД). На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика: СА-125—8,5 МЕ/мл, HE4—32 пмоль/мл. По данным ПЭТ-КТ от 07.07.2021 патологической метаболической активности не определяется. МРТ головного мозга 21.06.2021 в 3 проекциях (T1/T2-взвешенные изображения, FLAIR) с контрастным усилением: очаг в левой височной доле размером до 19 × 31 мм с перифокальным отеком до 9 мм, очаг накапливает контрастный препарат с минимальной интенсивностью. Отмечается положительная динамика с 10.03.2021 (рис. 5, 6). Лечение переносит хорошо, в первые 3 нед приема отмечалась умеренная диспепсия.

Клинический случай 3

Пациентка 46 лет поступила в отделение онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России в августе 2018 г. с диагнозом «С56. РЯ Т3сNxM0, IIIc стадия заболевания». 23.08.2018 выполнена первичная циторедуктивная операция — экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности. В послеоперационном периоде больная получила 6 курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5.



Рис. 7. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. На уровне переднего и заднего рога левого бокового желудочка определяются метастатические очаги (указаны стрелками), активно накапливающие контрастный препарат

Fig. 7. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. Metastatic lesions (arrows) actively accumulating contrast agent can be visualized at the level of the anterior and posterior horns of the left lateral ventricle



Рис. 8. Та же пациентка после стереотаксического облучения. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Очаг на уровне переднего рога левого бокового желудочка представлен простой кистой (белая стрелка), на уровне заднего рога бокового желудочка — кистой с геморрагическим содержанием (черная стрелка)

Fig. 8. Same patient after stereotactic radiotherapy. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. There is a lesion at the level of the anterior horn of the left lateral ventricle represented by a simple cyst (white arrow) and at the level of the posterior horn of the lateral ventricle represented by a cyst with hemorrhagic content (black arrow)

Достигнута ремиссия заболевания продолжительностью 17 мес. С учетом гистологического типа опухоли рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования на распространенные мутации в генах *BRCA1* (5382insC, 4153del, 185delAG, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA) и *BRCA2* (6174delT). В сыворотке крови вышеуказанные мутации у пациентки не найдены. В марте 2020 г. пациентка отметила слабость, головокружения, иногда нарушение координации движений, обнаружено повышение уровней маркеров: СА-125 — 234 МЕ/мл, HE4 — 178 пмоль/мл; по данным КТ брюшной полости по ходу сигмовидной кишки обнаружены 2 новообразования до 1,7 и 2,1 см, ранее не определяемые. По данным МРТ головного мозга обнаружено метастатическое поражение головного мозга в виде участков, накапливающих контрастный препарат, на уровне переднего и заднего рога левого бокового желудочка (рис. 7).

С учетом длительного безрецидивного периода пациентка получила 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² (300 мг) внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC6 (500 мг) внутривенно в 1-й день, с симптоматической дегидратационной терапией (преднизолон). При контрольном обследовании в мае 2020 г. ранее определяемые новообразования по ходу сигмовидной кишки не визуализировались, несколько уменьшились размеры метастаза в головном мозге, зафиксировано снижение уровней маркеров: СА-125 — 49,5 МЕ/мл, HE4 —

121 пмоль/мл; улучшился функциональный статус, и частично регрессировали неврологические симптомы. С учетом сохранения неврологической симптоматики пациентка консультирована радиотерапевтом и нейрохирургом, выбрана тактика стереотаксического облучения метастатических очагов. Пациентка получила курс стереотаксического облучения в суммарной очаговой дозе 18 Гр согласно международному протоколу [6]. Эффект положительный: очаг на уровне переднего рога левого бокового желудочка представлен простой кистой, на уровне заднего рога бокового желудочка — кистой с геморрагическим содержанием (рис. 8).

Лечение перенесла хорошо. В июне—июле 2020 г. проведено дополнительно 2 курса химиотерапии по схеме бевацизумаб 15 мг/кг (Авегра® БИОКАД) + паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6; достигнута ремиссия заболевания: СА-125 — 16,4 МЕ/мл, HE4 — 83 пмоль/мл. Для определения дальнейшей тактики лечения был выполнен анализ на мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* в блоках опухоли, выявлена мутация *BRCA1* (185delAG). С сентября 2020 г. пациентка получает поддерживающую терапию: бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день (Авегра® БИОКАД) и олапариб 300 мг 2 раза в день. Лечение переносит удовлетворительно, признаков прогрессирования заболевания нет.

Обсуждение

Согласно данным литературы, большинство пациенток с РЯ, у которых развились церебральные метастазы, имели серозную аденокарциному высокой степени злокачественности, и 86 % пациенток имели распространенную стадию заболевания по FIGO (III–IV) на момент постановки диагноза [5]. Из общих характеристик таких больных можно выделить более молодой возраст (средний возраст на момент постановки диагноза — 51 год) [7], высокий функциональный статус по шкале Карновского ($KPS \geq 70$), чувствительность первичной опухоли к препаратам платины [8, 9]. В то же время ряд авторов подчеркивают, что проявление экстракраниального рецидива не всегда ухудшает выживаемость таких больных [10], а пациентки с наличием мутации в генах, продукты которых участвуют в процессе репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRD), в частности *BRCA1* и *BRCA2*, демонстрируют более высокую выживаемость [11]. Этот факт может быть определяющим в появлении церебральных метастазов, т.е. пациентки просто доживают до отдаленного проявления болезни. Недавний систематический обзор с метаанализом [12] показал преимущество в отношении безрецидивной и общей выживаемости больных РЯ при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* несмотря на то, что они имели большую предрасположенность к развитию висцеральных метастазов, чем пациентки с немутантными опухолями. Также несколько авторов всесторонне оценили роль HRD у больных с метастазами в головном мозге. Е. Ratner и соавт., анализируя когорту из 4515 больных РЯ, обнаружили 46 пациенток, у которых развились мозговые метастазы (1 %), из них у 14 была определена мутация в генах *BRCA1/2*, т.е. у больных с мутированными опухолями метастазы в головной мозг развивались в 3 % случаев, в то время как в группе *BRCA* «дикого типа» частота метастазов составила 0,6 % [13].

Анализируя представленные нами случаи, можно резюмировать, что пациентки имели серозный РЯ высокой степени злокачественности и изначально распространенную стадию болезни по FIGO (IIIc). На момент постановки диагноза функциональный статус больных по шкале Карновского ≥ 70 , возраст пациенток < 60 лет. У всех больных была выполнена оптимальная циторедуктивная операция и достигнута полная ремиссия болезни после 1-го этапа комбинированного лечения, имелся длительный безрецидивный интервал, что позволило вернуться к схеме лечения 1-й линии при возникновении рецидива, который также был чувствительным к платиносодержащей терапии. При обнаружении церебрального метастаза решение о тактике принималось на онкологическом консилиуме с участием нейрохирургов и радиотерапевта. В 2 случаях принята оптимальная хирургическая тактика, в 1 случае выполнено стереотаксическое облучение, что позво-

лило достигнуть эффекта и купировать неврологическую симптоматику, улучшив качество жизни пациенток. Для дальнейшего лечения была выбрана комбинация бевацизумаба и олапариба с учетом полученных результатов расширенного анализа на мутации генов *BRCA* в опухоли. У 1 пациентки выявлена редкая мутация опухоли в гене *BRCA2* (ENST00000380152) c.5286T>G (p.Y1762X), у 2 больных в опухоли обнаружены часто встречаемые мутации гена *BRCA1* (185delAG и 5382insC), что позволило рекомендовать препарат из группы PARP-ингибиторов — олапариб. Олапариб обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [14, 15], и в настоящее время PARP-ингибиторы исследуются на предмет возможности применения для лечения метастатического поражения мозга при тройном негативном раке молочной железы [16]. Олапариб в качестве поддерживающей терапии в лечении платиночувствительного рецидива РЯ обеспечивает значительное увеличение выживаемости без прогрессирования, времени до начала 1-й и 2-й последующей линии терапии при благоприятном профиле безопасности и сохранении качества жизни. Его комбинация с ингибитором ангиогенеза бевацизумабом показала хорошие результаты в исследовании PAOLA-1 [17]. В исследовании значимые преимущества комбинации олапариб 300 мг 2 раза в сутки + бевацизумаб 15 мг/кг в 21-й день получили пациентки с РЯ с мутациями генов *BRCA* и HRD-положительными опухолями. Несмотря на доказанную эффективность каждого из этих препаратов в отдельности, нашим пациенткам была рекомендована их комбинация с учетом неблагоприятного прогноза заболевания за счет появления церебральных метастазов. В настоящий момент время без прогрессирования болезни у наших больных составляет 15, 7 и 10 мес соответственно. Комбинация хорошо переносится, имеет благоприятный управляемый профиль безопасности, а биосимиляр бевацизумаба Авегра® БИОКАД является безопасной и эффективной терапевтической альтернативой для онкогинекологических больных. По клиническим эффектам и профилю безопасности препарат Авегра® БИОКАД сопоставим с соответствующим референтным препаратом.

Заключение

Метастатическое поражение головного мозга у больных РЯ остается крайне редким явлением и требует анализа каждого случая с целью выбора оптимальной тактики в дальнейшем. Представленные случаи позволяют продемонстрировать различные варианты лечения пациенток с церебральными метастазами РЯ. Высокая частота мутаций *BRCA* у таких пациенток требует обязательного контроля мутагенного статуса в опухоли, что позволит выбрать комбинацию PARP-ингибитора и биоаналога бевацизумаба российского производства (Авегра® БИОКАД) как основу поддерживающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7–30.
2. Злокачественные заболевания в России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
3. Van Baal J., van Noorden C.J.F., Nieuwland R. et al. Development of peritoneal carcinomatosis in epithelial ovarian cancer: A review. J Histochem Cytochem 2018;66:67–83. DOI: 10.1369/0022155417742897.
4. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep 2012;14:48–54. DOI: 10.1007/s11912-011-0203-y.
5. Borella F., Bertero L., Morrone A. et al. Brain metastases from ovarian cancer: current evidence in diagnosis, treatment, and prognosis. Cancers 2020;12:2156. DOI: 10.3390/cancers12082156.
6. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:291–8. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
7. Pakneshan S., Safarpour D., Tavassoli F., Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: A systematic review. J Neurooncol 2014;119:1–6. DOI: 10.1007/s11060-014-1447-9.
8. Schouli J., Pietzner K., Harter P. et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: Results of a German multicenter study. Ann Oncol 2010;21:2201–5.
9. Da Costa A., Dos Santos E.S., Cotrim D.P. et al. Prognostic impact of platinum sensitivity in ovarian carcinoma patients with brain metastasis. BMC Cancer 2019;19:1194.
10. Marchetti C., Ferrandina G., Cormio G. et al. Brain metastases in patients with EOC: Clinico-pathological and prognostic factors. A multicentric retrospective analysis from the MITO group (MITO 19). Gynecol Oncol 2016;143:532–38. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.09.025.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474:609–15. DOI: 10.1038/nature10166.
12. Xu K., Yang S., Zhao Y. et al. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: An updated systematic review with meta-analysis. Oncotarget 2017;8:285–302.
13. Ratner E., Bala M., Louie-Gao M. et al. Increased risk of brain metastases in ovarian cancer patients with BRCA mutations. Gynecol Oncol 2019;153:568–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.004.
14. Kim M., Kizilbash S.H., Laramy J.K. et al. Barriers to effective drug treatment for brain metastases: A multifactorial problem in the delivery of precision medicine. Pharm Res 2018;35:177. DOI: 10.1007/s11095-018-2455-9.
15. Tentori L., Leonetti C., Scarsella M. et al. Systemic administration of GPI 15427, a novel poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, increases the antitumor activity of temozolomide against intracranial melanoma, glioma, lymphoma. Clin Cancer Res 2003;9:5370–9.
16. O'Sullivan C.C., Davarpanah N.N., Abraham J., Bates S.E. Current challenges in the management of breast cancer brain metastases. Semin Oncol 2017;44:85–100.
17. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2416–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: сбор и анализ материала, непосредственное лечение описанных больных;
С.Э. Красильников: материал по одной из больной, его анализ и написание части обсуждения;
А.Г. Винокуров: непосредственный нейрохирург, оперирующий 2 пациенток;
А.И. Беришвили: анализ литературы, структурирование статьи;
Т.А. Грея: анализ рентгенограмм, данных МРТ, КТ;
О.П. Крашенков: лечение больных, анализ результатов химиотерапии;
Е.С. Половников: лучевая терапия больных, анализ результатов лучевого лечения.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: collection and analysis of material, direct treatment of the patients;
S.E. Krasilnikov: material on one of the patient, its analysis and partly writing part of the discussion;
A.G. Vinokurov: direct neurosurgeon operating on two patients;
A.I. Berishvili: literature analysis, article structuring;
T.A. Greyan: analysis of radiographs, MRI, CT data;
O.P. Krashenkov: treatment of patients, analysis of the results of chemotherapy;
E.S. Polovnikov: radiation therapy of patients, analysis of the results of radiation treatment.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients signed written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 29.07.2021. Принята к публикации: 13.09.2021.

Article submitted: 29.07.2021. Accepted for publication: 13.09.2021.