

Рак яичников с солитарным метастазом в головном мозге. Клинический случай длительной (более 7 лет) полной ремиссии после комбинированного лечения

Н.В. Севян^{1,2}, В.Б. Карахан¹, Д.Р. Насхлеташвили¹, А.Х. Бекашев¹, С.Б. Алиева¹,
Д.М. Белов¹, Е.В. Прозоренко², А.А. Митрофанов¹, Л.Т. Мамедова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Надежда Вагаршаковна Севян hope-sev@yandex.ru

В статье представлен клинический случай длительной полной ремиссии после комбинированного лечения у пациентки с метастазом рака яичника в головном мозге. Продолжительность ремиссии после проведенного лечения составила >7 лет.

Ключевые слова: рак яичников, метастатическое поражение головного мозга

Для цитирования: Севян Н.В., Карахан В.Б., Насхлеташвили Д.Р. и др. Рак яичников с солитарным метастазом в головном мозге. Клинический случай длительной (более 7 лет) полной ремиссии после комбинированного лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):96–101.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-96-101

Ovarian cancer with solitary brain metastasis. A clinical case of prolonged (over 7 years) complete remission after combined treatment

N.V. Sevyan^{1,2}, V.B. Karakhan¹, D.R. Naskhletashvili¹, A.Kh. Bekyashev¹, S.B. Alieva¹,
D.M. Belov¹, E.V. Prozorenko², A.A. Mitrofanov¹, L.T. Mamedova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

The article presents a clinical case of long-term complete remission after combined treatment in patient with metastasis of ovarian cancer in the brain. Duration of remission after treatment was more than 7 years.

Key words: ovarian cancer, metastases to the brain

For citation: Sevyan N.V., Karakhan V.B., Naskhletashvili D.R. et al. Ovarian cancer with solitary brain metastasis. A clinical case of prolonged (over 7 years) complete remission after combined treatment. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):96–101.

Введение

Метастатическое поражение головного мозга при раке яичников встречается редко – в 0,5–3,0 % случаев, по немногочисленным данным литературы [1–3]. По этой причине принципы лечения больных данной группы недостаточно определены и на диагностическом этапе бывает затруднительно выбрать предполагаемую тактику терапии. В различных публикациях сообщается как о комплексном, так и о комбинированном методе лечения: комплексный метод подразумевает на 1-м этапе выполнение хирургической резекции метастатической опухоли с последующей химиолучевой терапией [4–6], при комбинированном

методе на 1-м этапе проводят химиолучевую терапию. Некоторые авторы заявляют и о других вариантах лечения, таких как хирургическая резекция церебрального очага с последующей локальной лучевой терапией или хирургическое лечение в комбинации с адъювантной химиотерапией [6, 7]. Однако все варианты терапии данной группы больных недостаточно проанализированы для того, чтобы в дальнейшем использовать тот или иной подход и предположительно прогнозировать продолжительность жизни пациенток и эффективность лечения. Некоторые авторы отмечают хорошие результаты при комбинации хирургического метода лечения с последующим проведением

лучевой терапии на весь объем головного мозга [3, 8], другие приводят примеры достижения оптимальных результатов после проведения комплексного лечения [9].

В нашей статье представлен клинический случай длительной ремиссии заболевания после проведенного комбинированного лечения (химиолучевой терапии) солитарного метастаза рака яичников в головном мозге.

Клинический случай

Пациентка Д., 71 год, поступила в отделение нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России с диагнозом «рак яичников Т3N0M0, IIIc стадия заболевания». Комбинированное лечение проведено в 2008 г. Прогрессирование заболевания в феврале 2010 г.: метастаз в правую теменную долю головного мозга.

Из анамнеза: находится под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с февраля 2008 г. Пятого февраля 2008 г. выполнены экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника. Уровень маркера СА-125 до операции — 7108 МЕ/мл.

Гистологическое заключение № 2867/2008: в обоих яичниках разрастания высоко- и умеренно дифференцированной папиллярной серозной аденокарциномы с обширными зонами некроза и обилием раковых эмболов в просветах сосудов, поражением всех слоев яичников и их наружного покрова, с множественными метастазами в широких связках матки и с формированием

опухолевого конгломерата по задней стенке матки. В большом сальнике множественные метастазы серозной папиллярной аденокарциномы яичников. По морфологической классификации Всемирной организации здравоохранения 2014 г. у больной диагностирован серозный рак яичников высокой степени злокачественности. В послеоперационном периоде проведены 6 курсов полихимиотерапии по схеме карбоплатин (600 мг) + паклитаксел (300 мг), последний курс — 18 июня 2008 г. В результате комбинированного лечения достигнута полная клиническая ремиссия: уровень СА-125 снизился максимально — до 8,93 МЕ/мл. В дальнейшем пациентка находилась под динамическим наблюдением онкогинекологов. Ремиссия заболевания сохранялась в течение 12 мес. В декабре 2009 г. появились жалобы на интенсивные головные боли, слабость в левых конечностях, отмечено повышение уровня СА-125 до 103,2 МЕ/мл. С учетом клинических симптомов пациентка была госпитализирована в неврологический стационар с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, однако его лечение к успеху не привело. Неврологический статус на 08.02.2010: общемозговая симптоматика в виде умеренно выраженной головной боли, пирамидные расстройства (левосторонний гемипарез силой 3 балла), когнитивные нарушения. В связи с нарастанием неврологической симптоматики и дальнейшим ухудшением состояния пациентки выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, выявившая объемное образование в правой теменной доле головного мозга (рис. 1).

При комплексном обследовании (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, надключичных, подключичных,

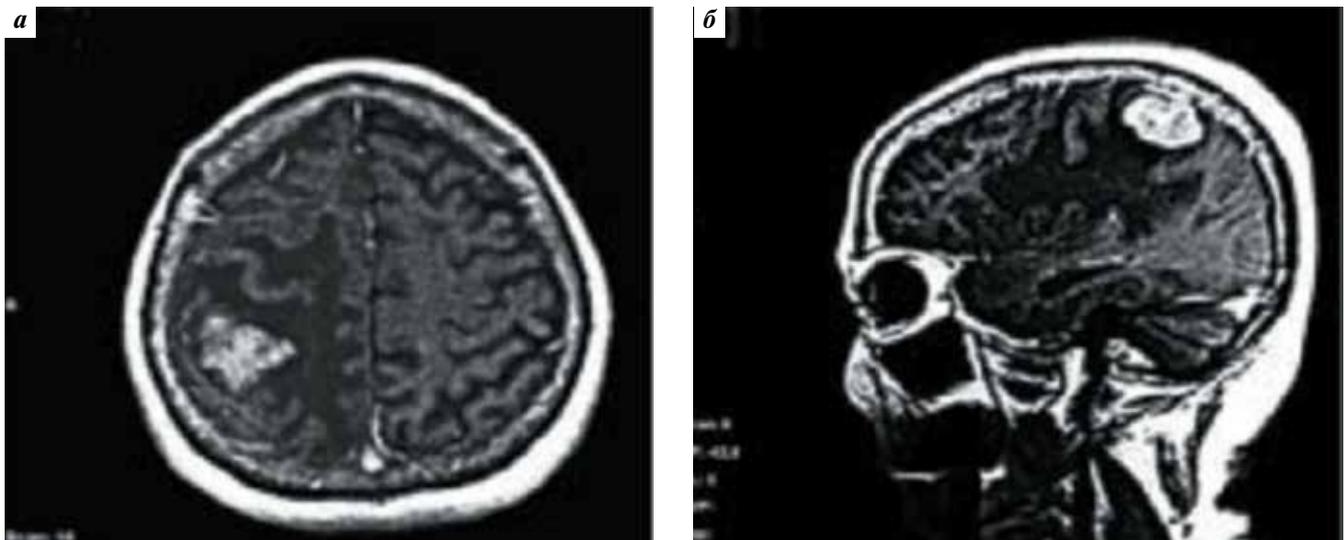


Рис. 1. Пациентка Д., 71 год. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением от 08.02.2010, аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции: в правой теменной доле определяется метастаз солидной структуры размером 3,1 × 2,7 см с зоной периферического отека мозгового вещества

Fig. 1. Patient D., 71 y. o. Axial (a) and sagittal (b) contrast-enhanced magnetic resonance image of the brain dated 08.02.2010: a 3.1 × 2.7 cm solid metastasis with an area of peripheral edema of the brain matter is detected in the right parietal lobe

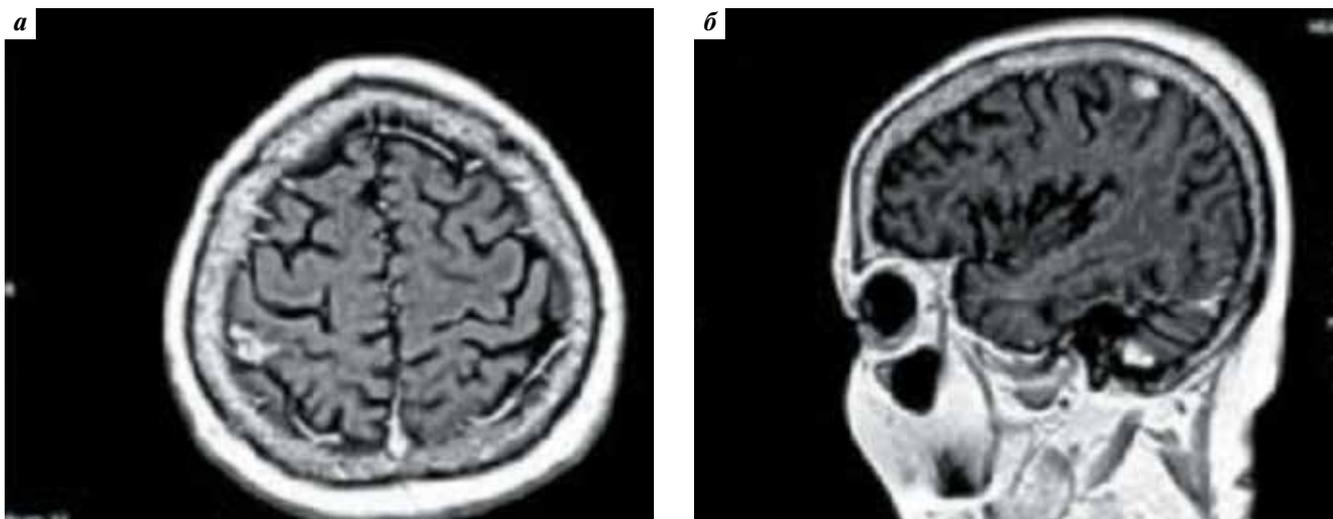


Рис. 2. Пациентка Д., 71 год. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением от 22.06.2010 (после 4-го курса полихимиотерапии), аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции: значительное уменьшение размеров метастаза в правой теменной доле до $1,3 \times 0,5$ см

Fig. 2. Patient D., 71 y. o. Axial (a) and sagittal (b) contrast-enhanced magnetic resonance image of the brain dated 22.06.2010 (after 4 courses of polychemotherapy): significant metastasis reduction (to 1.3×0.5 cm) is observed in the right parietal lobe

подмышечных и паховых лимфатических узлов; рентгенологическое исследование органов грудной клетки) измеряемые очаги прогрессирования заболевания в брюшной полости, забрюшинном пространстве и легких не обнаружены. Отмечено повышение уровня СА-125 до 285,6 МЕ/мл. С учетом платиночувствительного рецидива болезни (ремиссия >12 мес) пациентке возобновлена полихимиотерапия по схеме 1-й линии: паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 поверхности тела (300 мг/сут) внутривенно в 1-й день + карбоплатин по АUC = 6 (600 мг/сут).

В период с 26.02.2010 по 24.06.2010 проведены 6 курсов полихимиотерапии с постоянной симптоматической дегидратационной терапией дексаметазоном с целью уменьшения неврологического дефицита. При контрольном обследовании после 2-го курса терапии отмечены выраженное (более чем на 50 %) уменьшение размеров церебрального метастаза по данным МРТ головного мозга и десятикратное снижение уровня СА-125 до 30 МЕ/мл. На фоне проводимого лечения постепенно регрессировала неврологическая симптоматика: улучши-

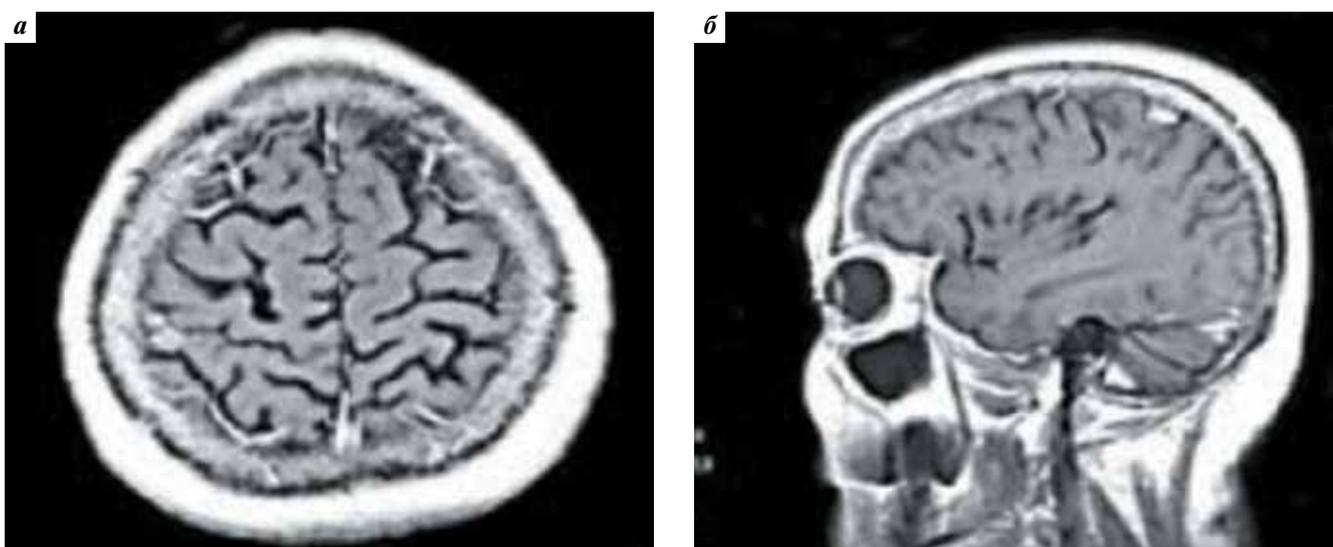


Рис. 3. Пациентка Д., 71 год. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением от 14.07.2010 (после 6-го курса полихимиотерапии), аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции: дальнейшее уменьшение размеров метастаза в правой теменной доле до $0,5 \times 0,2$ см

Fig. 3. Patient D., 71 y. o. Axial (a) and sagittal (b) contrast-enhanced magnetic resonance image of the brain dated 14.07.2010 (after 6 courses of polychemotherapy): further metastasis reduction (to 0.5×0.2 cm) is observed in the right parietal lobe

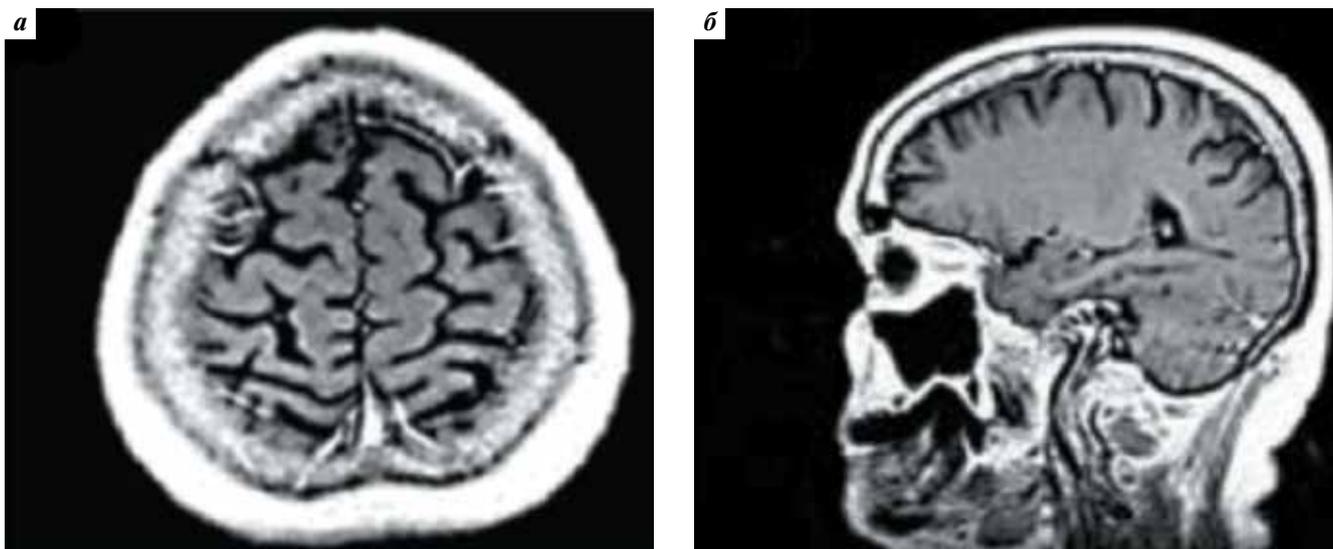


Рис. 4. Пациентка Д., 71 год. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением от 20.10.2010 (после 6-го курса полихимиотерапии, стереотаксической радиохирургии и лучевой терапии на весь головной мозг), аксиальная (а) и сагиттальная (б) проекции: полная регрессия метастаза

Fig. 4. Patient D., 71 y. o. Axial (a) and sagittal (б) contrast-enhanced magnetic resonance image of the brain dated 20.10.2010 (after 6 courses of polychemotherapy, stereotactic radiosurgery and whole-brain radiotherapy): complete metastasis regression

лась двигательная функция конечностей, прекратились головные боли. Динамическое контрольное сравнение размеров метастатического очага показало его частичную регрессию: после 3-го курса полихимиотерапии размеры метастаза составили $1,6 \times 1,1$ см, после 4-го — $1,3 \times 0,5$ (рис. 2), после 6-го — $0,5 \times 0,2$ см (рис. 3).

Синхронное снижение уровня СА-125 и наблюдаемый измеряемый эффект уменьшения метастаза в головном мозге, несмотря на отсутствие морфологической верификации, не ставят под сомнение диагноз метастатического поражения головного мозга. В связи с этим по окончании запланированной химиотерапии и нормализации уровня СА-125 пациентке проведена стереотаксическая радиохирургия на область метастаза (СОД 26 Гр), а с 15.09.2010 по 12.10.2010 выполнена дистанционная лучевая терапия на весь головной мозг (РОД 2 Гр, СОД 40 Гр). Лечение переносилось удовлетворительно. После окончания лечения по данным клинического обследования подтверждена полная ремиссия заболевания (рис. 4).

Уровень СА-125 составил 25 ЕД/мл. Неврологическая симптоматика полностью регрессировала. За время дальнейшего наблюдения рецидивов болезни не возникло. Таким образом, ремиссия болезни составляет >7 лет, а продолжительность жизни пациентки от начала основного заболевания по настоящее время составляет 9 лет и 6 мес. В настоящее время пациентка 3 раза в год проходит комплексное обследование, включающее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, надключичных, подключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов, компьютерную томографию органов грудной клетки, МРТ головного мозга с контрастным

усилением, определение уровня СА-125. С учетом гистологического типа первичной опухоли (серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности) пациентке проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2. Основных мутаций не выявлено.

Обсуждение

Метастазы в головной мозг у больных раком яичников можно назвать казуистикой: в литературе упоминается менее 600 таких случаев. Наиболее распространенные случаи метастазирования в головной мозг наблюдались у пациенток с поздней стадией (III–IV) болезни и при серозной цистаденокарциноме высокой степени злокачественности. С целью оценки вариантов лечения больных раком яичников с метастазами в головной мозг в литературе рассматривается применение мультимодальной терапии (хирургическая резекция или стереотаксическая терапия с дополнительными дистанционной лучевой терапией и лечением таргетными препаратами). Применение бевацизумаба и лучевой терапии для больных с неоперабельным метастатическим поражением головного мозга показало, что пациентки, получавшие бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 2 нед в комбинации с облучением, имели хороший ответ, что, скорее всего, связано с блокированием неоангиогенеза в опухоли [10].

На примере описанного клинического случая можно сделать вывод о том, что для лечения больных с церебральным метастазом рака яичников эффективен комплексный вариант, включающий химиотерапию с последующей лучевой терапией и предпо-

лагающий длительный период ремиссии при наименее агрессивном подходе (без хирургического этапа). Также следует отметить, что этап лучевой терапии оптимально присоединять после выполнения 2–3 курсов химиотерапии, обеспечивающих уменьшение метастатического очага и зоны перифокального отека мозгового вещества; это существенно улучшает качество жизни пациенток и результат лечения в связи с низкой вероятностью возникновения радионекроза.

Заключение

В настоящее время мы продолжаем изучать и сравнивать различные варианты лечения пациенток с церебральными метастазами рака яичников. Изначально для терапии пациентов с вторичным поражением головного мозга при редко метастазирующих в центральную нервную систему опухолях использовались стандартные методы, применяемые в лечении пациентов с метастазами в головной мозг

рака молочной железы, меланомы, колоректального рака, рака легкого [11–13]. В настоящее время лечение различных групп пациентов с метастатическим поражением головного мозга предполагает более индивидуальный подход, зависящий от конкретной нозологии первичной опухоли [14–16], в том числе и при лечении церебральных метастазов опухолей женской половой сферы [17]. При выборе тактики лечения учитываются такие факторы, как распространенность опухолевого процесса, возраст пациентки, резервы лекарственной противоопухолевой терапии, степень неврологического дефицита, предполагающая в некоторых случаях проведение хирургического лечения по витальным показаниям. Описанные факторы предполагают скорее индивидуальный, избирательный подход в лечении каждой пациентки, однако, учитывая высокую чувствительность рака яичников к химиотерапии [18], вышеописанный комплексный метод лечения может являться оптимальным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohen Z.R., Suki D., Weinberg J.S. et al. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 2004;66(3):313–25. PMID: 15015663.
- Cormio G., Maneo A., Parma G. et al. Central nervous system metastases in patients with ovarian carcinoma. A report of 23 cases and a literature review. *Ann Oncol* 1995;6(6):571–4. PMID: 8573536.
- Koul A., Loman N., Malander S. et al. Two BRCA1-positive epithelial ovarian tumors with metastases to the central nervous system: a case report. *Gynecol Oncol* 2001;80(3):399–402. PMID: 11263939. DOI: 10.1006/gyno.2000.6085.
- Pectasides D., Pectasides M., Economopoulos T. Brain metastases from epithelial ovarian cancer: a review of literature. *Oncologist* 2006;11(3):252–60. PMID: 16549809. DOI: 10.1634/theoncologist.11-3-252.
- Sood A., Kumar L., Sood R., Sandhu M.S. Epithelial ovarian carcinoma metastatic to the central nervous system: a report on two cases with review of literature. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):113–8. PMID: 8690282. DOI: 10.1006/gyno.1996.0199.
- Melichar B., Urmínská H., Kohlová T. et al. Brain metastases of epithelial ovarian carcinoma responding to cisplatin and gemcitabine combination chemotherapy: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):267–76. PMID: 15297161. DOI: 10.1016/j.ygy-no.2004.05.026.
- Anupol N., Ghamande S., Odunsi K. Evaluation of prognostic factors and treatment modalities in ovarian cancer patients with brain metastases. *Gynecol Oncol* 2002;85(3):487–92. PMID: 12051879.
- Rodríguez G.C., Soper J.T., Berchuck A. et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *J Clin Oncol* 1992;10(10):1553–60. PMID: 1383433. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.10.1553.
- Kim Y.Z., Kwon J.H., Lim S. A clinical analysis of brain metastasis in gynecologic cancer: a retrospective multi-institute analysis. *J Korean Med Sci* 2015;30(1):66–73. PMID: 25552885. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.1.66.
- Lévy C., Allouache D., Lacroix J. et al. REBECA: a phase I study of bevacizumab and whole-brain radiation therapy for the treatment of brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2014;25(12):2351–6. PMID: 25274615. DOI: 10.1093/annonc/mdl465.
- Белов Д.М. Онкологические принципы хирургии церебральных метастазов рака: выбор тактики в зависимости от макроструктуры. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 26 с. [Belov D.M. Principles of surgical treatment of cerebral cancer metastases: choosing the tactics depending on the macrostructure: Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 26 p. (In Russ.).]
- Карахан В.Б. Первичные и метастатические опухоли центральной нервной системы. Проблемы клинической медицины 2009;1:10–21. [Karakhan V.B. Primary and metastatic tumors of the central nervous system. *Problemy klinicheskoy meditsiny = Problems of Clinical Medicine* 2009;1:10–21. (In Russ.).]
- Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бекашев А.Х. и др. Противоопухолевая лекарственная терапия в алгоритме комплексного лечения метастатических опухолей головного мозга. Евразийский онкологический журнал 2016;4(2):551. [Naskhletashvili D.R., Gorbunova V.A., Bekyashev A.Kh. et al. Antitumor pharmacotherapy in the algorithm of complex treatment for metastatic brain tumors. *Evrasiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Oncology* 2016;4(2):551. (In Russ.).]
- Митрофанов А.А. Хирургическое и комплексное лечение церебральных метастазов колоректального рака. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 26 с. [Mitrofanov A.A. Surgical and complex treatment of cerebral metastases of colorectal cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2015. 26 p. (In Russ.).]
- Москвина Е.А. Капецитабин в комбинированном лечении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 26 с.

- [Moskvina E.A. Capecitabine in combined treatment of metastatic brain lesions in patients with breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2015. 26 p. (In Russ.)].
16. Прозоренко Е.В. Хирургическое лечение церебральных метастазов злокачественных опухолей с кровоизлиянием. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 26 с. [Prozorenko E.V. Surgical treatment of cerebral metastases of malignant tumors with hemorrhage. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2015. 26 p. (In Russ.)].
17. Севян Н.В. Церебральные метастазы солидных злокачественных опухолей, редко метастазирующих в головной мозг. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 26 с. [Sevyan N.V. Cerebral metastases of solid malignant tumors that rarely metastasize into the brain. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2013. 26 p. (In Russ.)].
18. Мамедова Л.Т., Грицай А.Н., Шубина И.Ж. и др. Оценка влияния неoadъювантной химиотерапии при распространенном раке яичников на жизнеспособность опухолевых клеток. Евразийский онкологический журнал 2016;2:536. [Mamedova L.T., Gritsay A.N., Shubina I. Zh. et al. Assessing the impact of neoadjuvant chemotherapy on the viability of tumor cells in ovarian cancer. Evraziyskiy onkologicheskii zhurnal = Eurasian Journal of Oncology 2016;2:536. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.В. Севян: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Д.Р. Насхлеташвили: анализ полученных данных;
 В.Б. Карахан: анализ полученных данных;
 С.Б. Алиева: получение данных для анализа;
 А.Х. Бекяшев: получение данных для анализа;
 Д.М. Белов: получение данных для анализа;
 Е.В. Прозоренко: обзор публикаций по теме статьи;
 А.А. Митрофанов: обзор публикаций по теме статьи;
 Л.Т. Мамедова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

N.V. Sevyan: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
 D.R. Naskhletashvili: analysis of the obtained data;
 V.B. Karakhan: analysis of the obtained data;
 S.B. Alieva: obtaining data for analysis;
 A.Kh. Bekyashev: obtaining data for analysis;
 D.M. Belov: obtaining data for analysis;
 E.V. Prozorenko: reviewing of publications of the article's theme;
 A.A. Mitrofanov: reviewing of publications of the article's theme;
 L.T. Mamedova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов

С.Б. Алиева: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
 Л.Т. Мамедова: <https://orcid.org/0000-0002-4719-1866>

ORCID of authors

S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
 L.T. Mamedova: <https://orcid.org/0000-0002-4719-1866>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 01.09.2017. **Принята к публикации:** 19.02.2018

Article received: 01.09.2017. **Accepted for publication:** 19.02.2018