

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ / RADIOTHERAPY

УДК 616-006.66+ 615.849.5

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-104-110>

© Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Рак В.А., Викторова О.А., 2020 г.

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЯИЧНИКОВ
В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

А. С. Токарев*, О. Л. Евдокимова, В. А. Рак, О. А. Викторова

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

Введение. Радиохирургическое лечение является методом выбора при метастатическом поражении головного мозга. В клинической практике встречаются опухоли с относительно небольшой частотой вторичного поражения головного мозга, для которых применение стереотаксической радиохирургии изучено недостаточно. Одним из примеров таких заболеваний являются злокачественные опухоли женской репродуктивной системы.

Материалы и методы. Нами описано применение стереотаксической радиохирургии метастазов рака яичника в головной мозг с использованием режима трехкратного гипофракционирования дозы. Мы прибегли к этому методу с целью снижения негативного воздействия на функциональную зону головного мозга и сохранения эффективности облучения при лечении метастатического очага, расположенного в области подкорковых ядер. С целью оценки результатов проводили магнитно-резонансную томографию с последующей волюметрией патологических очагов в программе для планирования стереотаксической радиохирургии Leksell Gamma plan® 10.1.

Результаты и их обсуждение. При динамическом наблюдении отмечен продолжительный локальный контроль со стороны всех облученных опухолей с идентичными результатами применения однократного облучения и режима гипофракционирования. При наличии ограничения к проведению однократного стереотаксического радиохирургического лечения, связанного с локализацией патологического очага в эloquentной зоне головного мозга, существует возможность его облучения в режиме гипофракционирования. Метод позволяет достичь локального контроля роста опухоли без высокого риска развития лучевой токсичности.

Ключевые слова: стереотаксическая радиохирургия, гипофракционирование, метастазы рака яичников в головной мозг

Контакт: Токарев Алексей Сергеевич, alex_am_00@mail.ru

© Tokarev A.S., Evdokimova O.L., Rak V.A., Viktorova O.A., 2020

RADIOSURGICAL TREATMENT FOR BRAIN METASTASES OF OVARIAN
CANCER

Alexey S. Tokarev, Olga L. Evdokimova, Vyacheslav A. Rak, Olga A. Viktorova

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Introduction. Radiosurgical treatment is the method of choice for brain metastases. In clinical practice, there are tumors with a relatively small frequency of secondary brain damage, for which the use of stereotactic radiosurgery has not been studied enough. One example of such diseases is malignant tumors of the female reproductive system.

Materials and methods. We described the application of stereotactic radiosurgery of ovarian cancer metastases to the brain using a three-fold hypofractionated stereotactic radiosurgery. We resorted to this method in order to reduce the negative effect on the functional area of the brain and preserve the performance of radiation in the treatment of metastasis located in the subcortical nuclei. To evaluate the results, were performed magnetic resonance imaging and volumetry of pathological volume in the program for planning stereotactic radiosurgery Leksell Gamma plan® 10.1.

Results. Long term local control was observed on the part of all irradiated tumors with the same results of single irradiation and hypofractionated radiosurgery. Discussion. If there is a restriction to conduct a stereotactic radiosurgery associated with the localization of a pathological focus in the eloquent zone of the brain, it is possible to irradiate it in the hypofractionation mode. The method provides local control of tumor growth without a high risk of radiation toxicity.

Key words: stereotactic radiosurgery, hypofractionation, ovarian cancer brain metastases

Contact: Tokarev Alexey Sergeevich, alex_am_00@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Рак В.А., Викторова О.А. Радиохирургическое лечение метастазов рака яичников в головной мозг // *Лучевая диагностика и терапия*. 2020. Т. 11, № 2. С. 104–110, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-104-110>.

Conflict of interests: the author stated that there is no potential conflict of interests.

For citation: Tokarev A.S., Evdokimova O.L., Rak V.A., Viktorova O.A. Radiosurgical treatment for brain metastases of ovarian cancer // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020. Vol. 11, No. 3. P. 104–110, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-104-110>.

Введение. Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы: рак молочной железы и гинекологические опухоли (рак тела, шейки матки и яичников) — являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, их суммарная доля превышает 35% [1]. Рак яичников составляет 4–6% среди злокачественных опухолей у женщин и характеризуется поздним выявлением. Это зачастую обусловлено отсутствием характерных симптомов на начальных этапах заболевания. Боли возникают при довольно значительных размерах кистозных опухолей, и даже при диссеминации метастазов в брюшной полости. Клиническая картина заболевания имеет «стертый» характер, выражающийся в «дискомфорте» со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличении объема живота за счет асцита. Почти у 70% больных раком яичников к моменту установления диагноза онкологический процесс достиг III или IV стадии [2, 3].

Еще недавно метастатическое поражение головного мозга при этом новообразовании встречалось редко — в 0,49–11,54% случаев [4–11]. Повышение качества системной терапии, которое привело к лучшему контролю первичной опухоли и продлению жизни пациентов, изменило картину прогрессирования рака яичников [4, 5, 7, 8]. В последних исследованиях сообщается об увеличении частоты метастазов в головной мозг при контроле экстракраниального процесса [8, 11, 12].

Для внутримозговых злокачественных новообразований характерно стремительное прогрессирование с нарушением жизненно важных функций. В условиях, когда суммарный объем метастатического поражения не превышает 25 см³, стереотаксическая радиохирургия на аппарате гамма-нож может эффективно применяться для широкой популяции пациентов, демонстрируя высокие показатели локального контроля — от 71 до 96% [9].

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки с множественными метастазами рака яичников в головной мозг, получившей комплексное лечение, включая стереотаксическую радиохирургию.

Цель: продемонстрировать возможности дистанционного стереотаксического облучения на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion в режиме гипофракционирования при лечении пациентки с множественными метастазами рака яичников в головной мозг.

Материалы и методы. Пациентка Г., 60 лет с диагнозом рак яичников IV ст., T3cN1M1. Заболевание было выявлено в августе 2014 г. и отличалось широкой распространенностью опухолевого процесса: перитонеальная диссеминация, метастатическое поражение медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлов, канцероматоз левой плевральной полости. 05.02.2015 г. выполнена тотальная гистеэктомия, экстирпация большого сальника. Данные гистологического исследования: серозная аденокарцинома яичника высокой степени злокачественности.

Получала неoadъювантную и адъювантную химиотерапию (паклитаксел, карбоплатин, «Авастин»). Период ремиссии заболевания сохранялся до мая 2017 года, когда на фоне роста онкомаркера СА-125 до 133 Ед., был выявлен рецидив опухоли в зоне операции. Удаление перитонеальных диссеminatов выполнено 12.07.2017. В связи с появлением жалоб на сильную головную боль проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлено множественное метастатическое поражение. Обратилась за консультацией нейрохирурга, рекомендовано радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Пациентка поступила в ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» для проведения радиохирургического лечения 15.08.2017.

При МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием было отмечено смещение срединных структур вправо на уровне III желудочка до 4,0 мм. ВКК2=12%, ширина 3 желудочка — 3 мм. Супратенториально определялись 7 множественных очагов без четких контуров, характеризующихся слабым неоднородным диффузным накоплением контрастного препарата. Наиболее крупный очаг, размерами 20×25×29 мм, располагался в структуре базальных ядер левого полушария и имел перифокальный отек, распространяющийся на прецентральную извилину (рис. 1).

С целью предотвращения дальнейшего роста метастазов выполнено их дистанционное стереотаксически ориентированное облучение на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion метастаза в области подкорковых ядер объемом 7,09 см³ за 3 фракции с интервалом 2 дня, краевой предписанной дозой (ПД) 8 Гр, предписанной изодозой (ПИ) 50%, остальных — в пределах толерантности окружающих тканей ПД=20–24 Гр, ПИ=50–54%. Во всех случаях целевой (клинический) объем планирования формировался по краю макроскопического объема опухоли, который был представлен патологической тканью, накапливающей контрастный препарат при МРТ.

Результаты и их обсуждение. При МРТ головного мозга через 4 месяца после радиохирургического лечения отмечено субтотальное уменьшение объема облученных метастатических очагов. Далее контрольное обследование проводили через 6, 9, 13 месяцев. На протяжении всего срока наблюдали контроль роста метастатических очагов в отсутствие признаков лучевой токсичности (рис. 2–4). Результаты волюметрии представлены в таблице.

Системная терапия пациентки составила 22 курса по схеме карбоплатин и паклитаксел, а далее 29 курсов монотерапии бевацизумабом в связи с развитием кожной токсичности II степени на прием карбоплатина.

Через 20 месяцев после радиохирургического лечения при контрольной МРТ головного мозга был выявлен новый метастатический очаг в левой височной доле.

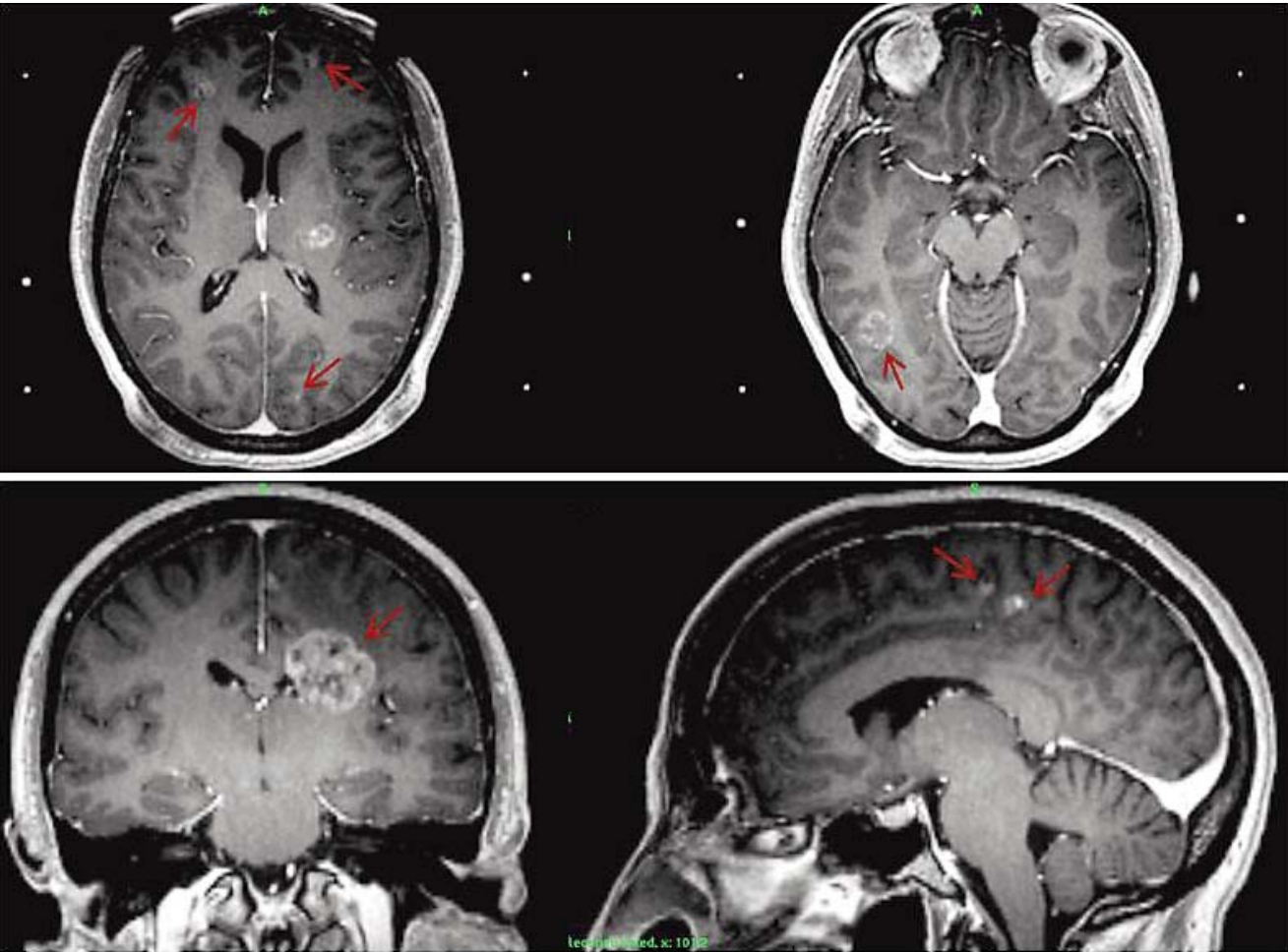


Рис. 1. Интерфейс программы для планирования стереотаксической радиохирургии Leksell Gamma plan® 10.1 с изображением интракраниальных метастазов пациентки Г. 60 лет (указаны стрелками). Суммарный объем очагов составил 12,18 см³

Fig. 1. Interface of the program for planning stereotactic radiosurgery Leksell Gamma plan® 10.1 with the image of patient with brain metastases (indicated by arrows). The total volume of foci was 12.18 cm³

Таблица

Сравнение объемов метастатических очагов до стереотаксической радиохирургии, через 4 и 13 месяцев после облучения

Table

Comparison of metastatic volumes before stereotactic radiosurgery, 4 and 13 months after irradiation				
№	Локализация очага	Объем очага при облучении см ³	Объем очага через 4 месяца после облучения см ³	Объем очага 13 месяцев после облучения см ³
1	LFS	0,37	0,02	Не визуализируется
2	LFS	0,71	Не визуализируется	Не визуализируется
3	GBS	7,09	0,94	0,57
4	LFD	1,83	0,28	0,26
5	LFS	0,13	Не визуализируется	Не визуализируется
6	LOD	1,97	0,38	0,20
7	LOS	0,08	Не визуализируется	Не визуализируется

Примечание: LF — лобная доля; LP — теменная доля; LO — затылочная доля; GB — базальные ганглии; S — sinister (левый); D — dexter (правый).

Note. LF — frontal lobe; LP — parietal lobe; LO — occipital lobe; GB — basal ganglias; S — sinister (left); D — dexter (right).

Пациентка повторно поступила в ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» для радиохирургического лечения 20.05.2019, однако при проведении навигационной МРТ в веществе головного мозга помимо двух вновь выявленных метастатических очагов были отмечены множественные очаги патологического накопления контрастного препарата, распространяющиеся по мягкой мозговой обо-

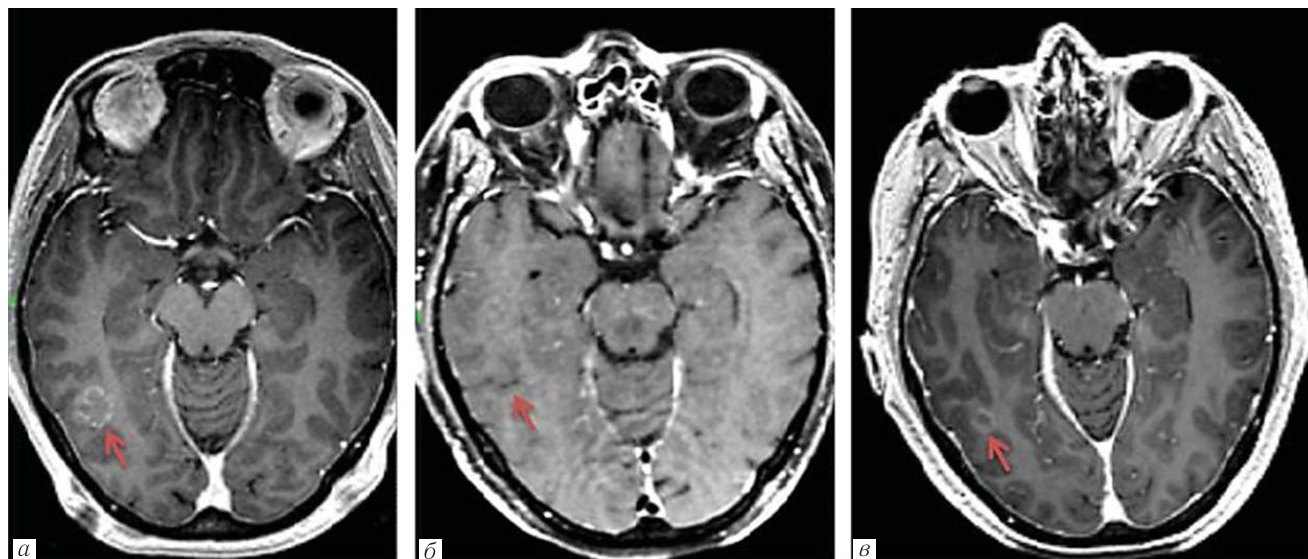


Рис. 2. МРТ с изображением динамических изменений объема метастатического очага в правой затылочной доле. Метастатический очаг указан стрелкой. *а* — в день проведения стереотаксической радиохирургии; *б* — через 4 месяца; *в* — через 13 мес после проведения стереотаксической радиохирургии

Fig. 2. MRI showing dynamic changes in the volume of metastasis in the right occipital lobe. Metastasis is indicated by an arrow. *a* — on the day of stereotactic radiosurgery (SRS); *б* — 4 months later; *в* — 13 months after SRS

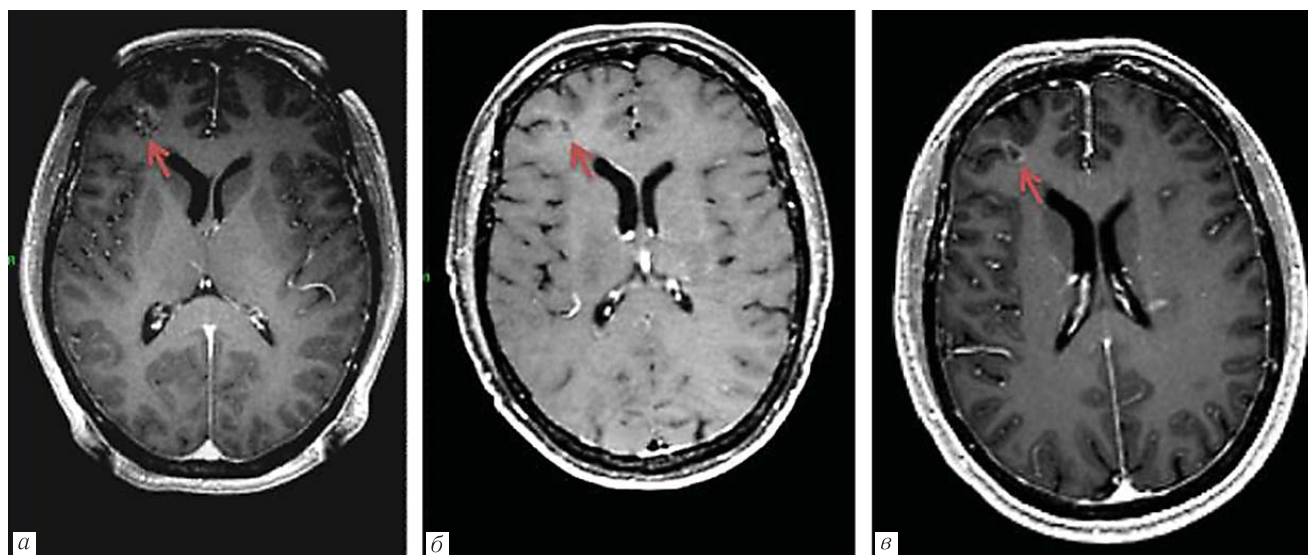


Рис. 3. МРТ с изображением динамических изменений объема метастатического очага в правой лобной доле. Метастатический очаг указан стрелкой. *а* — в день проведения стереотаксической радиохирургии; *б* — через 4 месяца; *в* — через 13 месяцев после проведения стереотаксической радиохирургии

Fig. 3. MRI showing dynamic changes in the volume of metastasis in the right frontal lobe. Metastasis is indicated by an arrow. *a* — on the day of the SRS; *б* — 4 months later; *в* — 13 months after the SRS

лочке, преимущественно в конвексительных отделах мозжечка, а также по эпендиме боковых желудочков на уровне височных и затылочных рогов.

В связи с наличием лептоменингеальной и суб-эпендимарной диссеминации пациентка была выписана с рекомендацией проведения облучения всего головного мозга (ОВГМ), которое было выполнено с 03.06 по 21.06.2019 г. с суммарной очаговой дозой 30 Гр. В раннем послелучевом периоде возникло осложнение в виде мукозита слизистой оболочки ротовой полости 3 степени. Летальный исход, не связанный с интракраниальным метастатическим процессом, отмечен 28.06.2019 г.

Интракраниальные метастазы представляют собой позднюю манифестацию рака яичников. Как только возникают метастазы в головной мозг (МГМ), выживаемость, как правило, низкая (медиана 8.2 месяца), независимо от лечения [10–12].

Лечебная тактика для пациентов с МГМ включает хирургическое удаление, облучение ложа удаленной опухоли и/или облучение всего головного мозга, стереотаксическую радиохирургию (включая стереотаксическую радиохирургию в режиме гиподифракционирования), химиотерапию и кортикостероиды [13, 14].

Химиотерапия является неотъемлемой частью стандарта лечения рака яичников, а именно его экс-

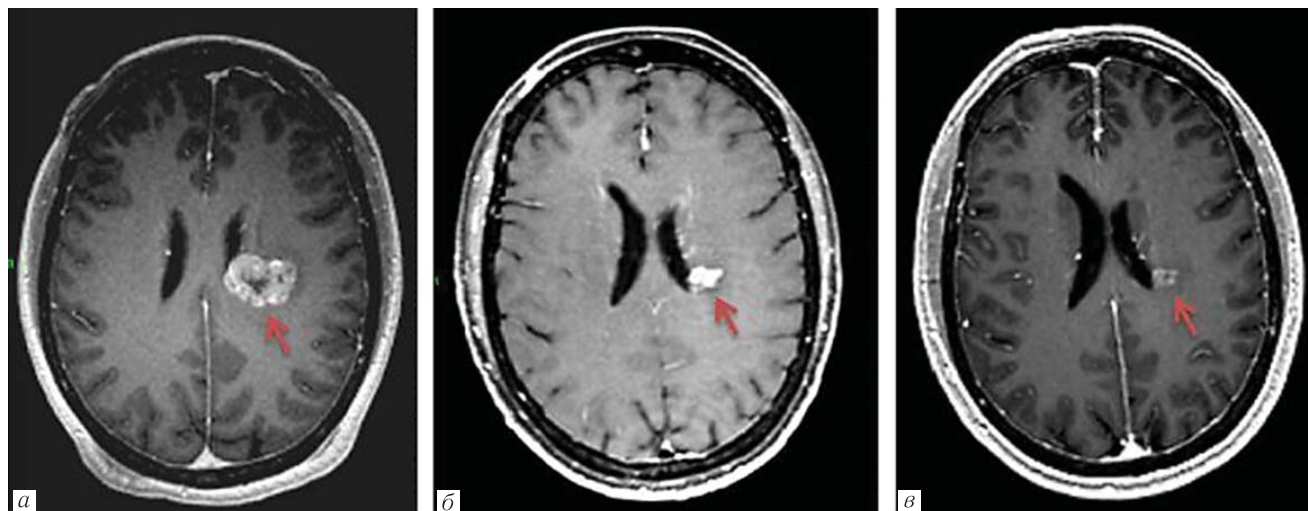


Рис. 4. МРТ с изображением динамических изменений объема метастатического очага в структуре базальных ядер левого полушария. Метастатический очаг указан стрелкой. *а* — в день проведения стереотаксической радиохирургии; *б* — через 4 месяца; *в* — через 13 месяцев после проведения стереотаксической радиохирургии

Fig. 4. MRI showing dynamic changes in the volume of metastasis in the structure of the basal nuclei of the left hemisphere. Metastasis is indicated by an arrow. *a* — on the day of the SRS; *б* — 4 months later; *в* — 13 months after the SRS

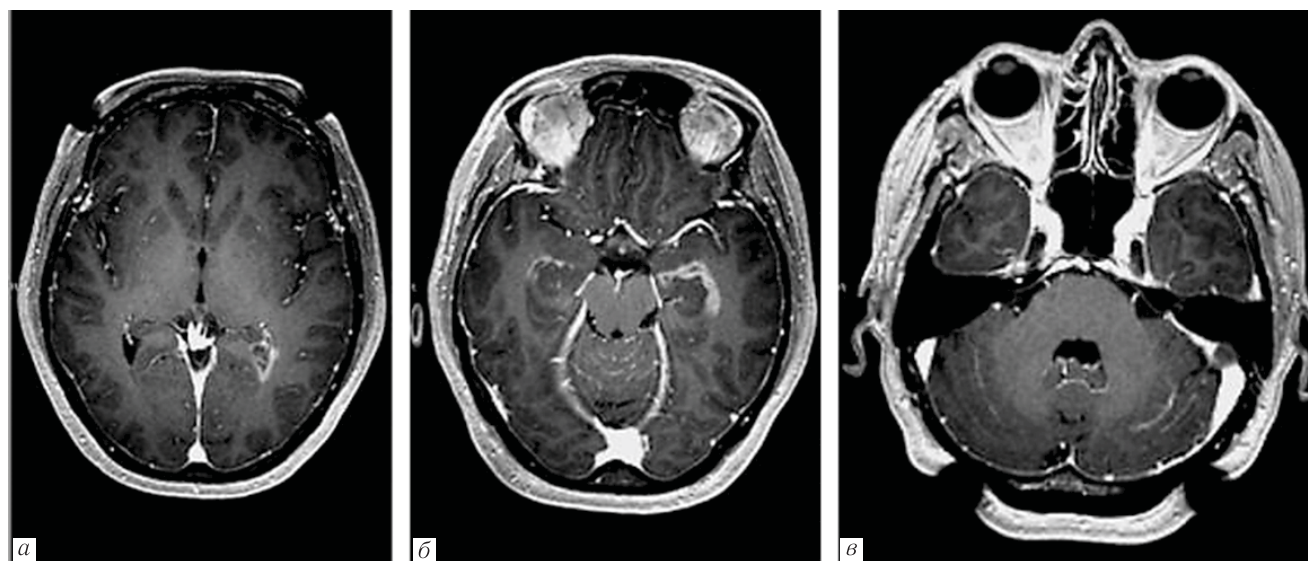


Рис. 5. Лептоменингеальная и субэпендимарная диссеминация у пациентки Г. спустя 1 год 9 месяцев после радиохирургического лечения и 4 года 9 месяцев с момента выявления заболевания

Fig. 5. Leptomeningeal and subependymal dissemination in a patient 1 year 9 months after radiosurgical treatment and 4 years 9 months after detection of the disease

тракраниальных проявлений. Публикации показывают хорошие результаты и даже возможное достижение полной ремиссии при лечении препаратами на основе платины, такими как карбоплатин и цисплатин [15, 16]. Другие исследователи наблюдали медиану выживаемости 11–15 месяцев, даже в сочетании с хирургическим вмешательством или дистанционной лучевой терапией [17, 18]. Несмотря на то, что роль системной терапии в лечении МГМ по-прежнему невелика, ее терапевтический потенциал в лечении пациента можно значительно увеличить, используя мультимодальный подход.

При наличии противопоказаний к оперативному вмешательству, нерезектабельных и множественных интракраниальных очагах, предпочтение отдают терапевтической стратегии.

До сих пор наиболее широко используемой методикой остается ОВГМ. Метод легко применим у большинства пациентов, даже с многочисленными и труднодоступными очагами. Обладает потенциалом к снижению неврологических симптомов и способен продлить медиану выживаемости до 3–6 месяцев, но уже в процессе лечения может вызывать побочные эффекты со стороны центральной нервной системы и покровных тканей. Доказано, что не стоит ожидать длительного дистантного контроля, используя ОВГМ как профилактический метод [19, 20]. Прибегая к первоочередному проведению ОВГМ, стоит помнить, что повторное назначение такого облучения крайне нежелательно. При этом стереотаксическое лучевое лечение уверенно предлагает себя как альтернативу хирургии и ОВГМ, обеспечивая конформ-

ное высокодозное облучение опухолевых очагов за одну или несколько фракций. Применение стереотаксической радиохирургии при МГМ демонстрирует локальный контроль в 85–97% случаев при однократном облучении и предоставляет равноценную замену при наличии собственных ограничений (опухоли больших размеров, локализация очага вблизи или в пределах критических структур головного мозга) в виде облучения в режиме гиподифракционирования [21–23].

В нашем случае препятствием к проведению рутинного однократного облучения был метастатический очаг в области базальных ядер, когда дозопонирующим фактором послужил не столько его объем, сколько локализация. При радиохирургическом лечении существовала высокая вероятность развития постлучевого повреждения эloquentной зоны головного мозга, и применение стратегии планирования, направленной на снижение дозы в окружающих здоровых тканях, не позволяло добиться оптимальных показателей безопасности облучения¹. Прimitивное снижение дозы облучения, направленное на полное исключение риска, могло предопределить неудачу всего лечения. С целью снижения негативного воздействия и сохранения эффективности облучения мы использовали одну из математических моделей оценки количественного эффекта биологического воздействия излучения — модель время-доза-фракционирование (ВДФ), и применили режим трехкратного гиподифракционирования [24]. Результатом стал длительный локальный контроль роста новообразования.

Контроль МГМ может иметь значение для сохранения качества жизни пациента, но не всегда оказывает влияние на выживаемость, которая определяется активностью и распространенностью экстракраниальной болезни. В этой ситуации ведущую роль играет системное лечение. Еще одним преимуществом радиохирургии в этом примере послужила возможность проведения ее в амбулаторном режиме, без нарушения графика введения химиотерапевтических препаратов. Используя радиохирургию как стартовый метод, мы также сохранили мощный резерв, единственно возможный при милиарной диссеминации и лептоменингеальном карциноматозе — ОВГМ.

Продолжительность жизни с момента выявления заболевания составляет 4 года 11 месяцев, регистрации первых метастазов в головной мозг — 23 месяца.

Заключение. Данное клиническое наблюдение показало высокую эффективность радиохирургического лечения множественных метастазов в головной мозг рака яичников как в однократном режиме, так и методом трехкратного гиподифракционирования дозы. Стереотаксически ориентированное облучение метастазов в головной мозг обеспечивает приемлемый локальный контроль новообразований и удовлетворительное качество жизни. Метод легко интегрируется в мультимодальную схему лечения, необходимую онкологическим пациентам. С целью максимального продления жизни больных конкуренцию между отдельными технологиями следует заменять комплексным клиническим подходом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // *Практическая онкология*. 2000. Т. 1, № 4. С. 7–13. [Urmancheeva AF, Meshkova IE. Questions of epidemiology and diagnostics of ovarian cancer. *Practical Oncology*, 2000, Vol. 1, No 4, pp. 7–13 (In Russ.).]
2. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калинин Е.В. Два пути развития серозного рака яичников // *Онкогинекология*. 2014. № 3. С. 42–48. [Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Kalinicheva E.V. Two ways of development of serous ovarian cancer. *Onco-gynecology*, 2014, No 3, pp. 42–48 (In Russ.).]
3. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N., Behbakht K., Chen L.M. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2016. Vol. 14, No. 9. P. 1134–1163. doi: 10.6004/jncn.2016.0122.
4. Cohen Z.R., Suki D., Weinberg J.S., Marmor E., Lang F.F., Gershenson D.M., Sawaya R. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome // *J. Neurooncol.* 2004. Vol. 66 (3). P. 313–325. PMID: 15015663.
5. Cormio G., Maneo A., Parma G., Pittelli M.R., Miceli M.D., Bonazzi C. Central nervous system metastases in patients with ovarian carcinoma. A report of 23 cases and a literature review // *Ann. Oncol.* 1995. Vol. 6, No 6. P. 571–574. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059246.
6. Koul A., Loman N., Malander S., Borg A., Ridderheim M. Two BRCA1-positive epithelial ovarian tumors with metastases to the central nervous system: a case report // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 80, No. 3. P. 399–402. doi: 10.1006/gyno.2000.6085.
7. Anupol N., Ghamande S., Odunsi K., Driscoll D., Lele S. Evaluation of prognostic factors and treatment modalities in ovarian cancer patients with brain metastases // *Gynecol. Oncol.* 2002; Vol. 85, 3. P. 487–492. doi: 10.1006/gyno.2002.6653.
8. Chen Y.L., Cheng W.F., Hsieh C.Y., Chen C.A. Brain metastasis as a late manifestation of ovarian carcinoma // *Eur. J. Canc. Care (Engl.)*. 2011; Vol. 20, 1. P. 44–49. DOI:10.1111/j.1365-2354.2009.01133.x.
9. Niranjan A., Lunsford L.D., Kano H. eds. *Leksell Radiosurgery. Guidelines for Multiple Brain Metastases Radiosurgery*. Prog Neurol Surg. Basel, Karger. 2019; Vol. 34. P. 100–109. DOI: 10.1159/000493055.
10. Gadducci A., Tana R., Teti G., Fanucchi A., Pasqualetti F., Cionini L., Genazzani A.R. Brain recurrences in patients with ovarian cancer: report of 12 cases and review of the literature // *Anticancer. Res.* 2007; Vol. 27, 6C. P. 4403–4409.
11. Geisler J.P., Geisler H.E. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* 1995. Vol. 57, No. 2. P. 246–249. doi: 10.1006/gyno.1995.1134.
12. Kolomainen D.F., Larkin J.M., Badran M., A'Hern R.P., King D.M., Fisher C., Bridges J.E., Blake P.R., Barton D.P., Shepherd J.H., Kaye S.B., Gore M.E. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation

1 Крылов В.В., Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Рак В.А., Койнаш Г.В., Степанов В.Н., Синкин М.В. Способ планирования радиохирургического лечения опухолей головного мозга, расположенных в области моторной коры и/или прилегающих к данной области. Пат. 2655880 С1 Российская Федерация, МПК 51 А61В8/13; А61В6/03; А61В6/02; А61В5/05; заявитель и патентообладатель ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ (RU). № 2017120837; заявл. 14.06.2017; опубл. 29.05.2018. Бюл. № 16.

- of the disease with an increasing incidence // *J. Clin. Oncol.* 2002; Vol. 20, No. 4. P. 982–986. doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.982.
13. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W., Flanders A.E., Gaspar L.E., Schell M.C., Werner-Wasik M., Demas W., Ryu J., Bahary J.P., Souhami L., Rotman M., Mehta M.P., Curran W.J. Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase EH results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet.* 2004. Vol. 363, No. 9422. P. 1665–1672. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
 14. Pietzner K., Oskay-Oezcelik G., El Khalfaoui K., Boehmer D., Lichtenegger W., Sehoul J. Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer: Overview and Optimal Management // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29, No. 7. P. 2793–2798.
 15. Vlasveld L.T., Beynen J.H., Boogerd W., Ten Bokkel Huinink W.W., Rodenhuis S. Complete remission of brain metastases of ovarian cancer following high-dose carboplatin: a case report and pharmacokinetic study // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990. Vol. 25, No. 5. P. 382–383. doi: 10.1007/bf00686244.
 16. Plaxe S.C., Dottino P.R., Goodman H.M., Deligdisch L., Idelson M., Cohen C.J. Clinical features of advanced ovarian mixed mesodermal tumors and treatment with doxorubicin- and cis-platinum-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 1990. Vol. 37, No. 2. P. 244–249. doi: 10.1016/0090.8258(90)90341-h.
 17. Pectasides D., Pectasides M., Economopoulos T. Brain metastases from epithelial ovarian cancer: a review of the literature // *Oncologist.* 2006. Vol. 11, No. 3. P. 252–260. doi: 10.1634/theoncologist.11.3-252
 18. Rodriguez G.C., Soper J.T., Berchuck A., Oleson J., Dodge R., Montana G., Clarke-Pearson D.L. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10, No. 10. P. 1553–1560. doi: 10.1200/JCO.1992.10.10.1553
 19. Cohen Z.R., Suki D., Weinberg J.S., Marmor E., Lang F.F., Gershenson D.M., Sawaya R. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome // *J. Neurooncol.* 2004. Vol. 66, No. 3. P. 313–325. doi: 10.1023/b:neon.0000014516.04943.38
 20. Pakneshan S., Safarpour D., Tavassoli F., Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review // *J. Neurooncol.* 2014. Vol. 119, No. 1. P. 1–6. doi: 10.1007/s11060-014-1447-9.
 21. Boyd T.S., Mehta M.P. Stereotactic radiosurgery for brain metastases // *Oncology (Williston Park).* 1999. Vol. 13, No. 10. P. 1397–1409.
 22. Aoyama H., Shirato H., Onimaru R., Kagei K., Ikeda J., Ishii N., Sawamura Y., Miyasaka K. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using non-invasive fixation of the skull // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56, No. 3. P. 793–800. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00014-2.
 23. Higuchi Y., Serizawa T., Nagano O., Matsuda S., Ono J., Sato M., Iwadate Y., Saeki N. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74, No. 5. P. 1543–1548. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035.
 24. Song C.W., Cho L.C., Yuan J., Dusenbery K.E., Griffin R.J., Levitt S.H. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 87, No. 1. P. 18–19. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.013.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 17.04.2020 г.

Авторский вклад в подготовку статьи:

Вклад в концепцию и план исследования — А.С.Токарев. Вклад в сбор данных — О.Л.Евдокимова, В.А.Рак, О.А.Викторова. Вклад в анализ данных и выводы — О.Л.Евдокимова, В.А.Рак, О.А.Викторова. Вклад в подготовку рукописи — А.С.Токарев, О.А.Викторова.

Сведения об авторах:

Токарев Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, заместитель директора по лечебной работе — главный врач, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129010, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; e-mail: alex_am_00@mail.ru;

Евдокимова Ольга Ливерьевна — врач-радиолог, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129010, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; e-mail: liveryevna@yandex.ru;

Рак Вячеслав Августович — врач-нейрохирург, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129010, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; e-mail: RakVA@sklif.mos.ru;

Викторова Ольга Анатольевна — медицинский физик, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129010, Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3; e-mail: SokolvakOA@sklif.mos.ru.

Открыта подписка на 1-е полугодие 2021 года.

Подписные индексы:

Агентство «Роспечать» 57991

ООО «Агентство „Книга-Сервис“» 42177