



В.Ф. Дубровская, Н.А. Костеников, Г.В. Катаева

Частота развития и локализация интракраниальных метастазов внемозговых новообразований

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзоре литературы представлены результаты исследований о частоте развития и локализации интракраниальных метастазов злокачественных опухолей внемозговой локализации. Приведены данные об областях первичного внедрения и вероятных путях транспорта клеток новообразований в ткань мозга с образованием опухолевых узлов. Представлены клинические наблюдения о метастазировании различных опухолей в первичные новообразования головного мозга. Результаты рассмотрены с позиций значимости клеточного и гемодинамического факторов. Сделано заключение о целесообразности изучения клеточного состава комбинированных по гистотипу опухолей и наличия в них нейроэндокринных элементов, увеличивающих частоту и обширность метастазирования злокачественных новообразований. В этом плане интерес представляют рак легкого и молочной железы с наибольшей частотой метастазирующих в головной мозг. Поиск литературы проведен по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine и РИНЦ.

Ключевые слова: обзор; опухоли; метастазирование; оболочки; ткань мозга

Для цитирования: Дубровская В.Ф., Костеников Н.А., Катаева Г.В. Частота и локализация развития интракраниальных метастазов внемозговых новообразований. Вопросы онкологии. 2023;69(3):383–388. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-383-388

Состояние вопроса

Частота метастазирования в головной мозг (ГМ) злокачественных новообразований (ЗН) внемозговой локализации в среднем составляет от 8 до 10 %, тогда как для ряда опухолей она достигает уровня 20–45 %. С совершенствованием методов визуализации и лечения, увеличением продолжительности жизни пациентов значения указанных показателей возрастают [1, 2].

Метастатические очаги могут быть представлены одиночными или множественными узлами солидного, кистозного или солидно-кистозного строения [3, 4]. Имеющееся в большинстве пу-

бликаций определение «метастазы рака в головной мозг» не отражает области первоначального внедрения раковых клеток и путей их транспорта с образованием узлов в определенных областях мозга. Не рассматриваются и возможные причины формирования метастатических очагов в конкретных зонах ткани мозга. Как правило, не проводится сопоставление клинических данных и результатов аутопсий о частоте интракраниального метастазирования различных видов ЗН [5, 6].

Задачей обзора литературы явился анализ совокупности данных различных исследований для уточнения частоты метастазирования и области первоначального внедрения опухолевых клеток, а также локализации развития вторичных очагов различных опухолей с позиций значимости клеточного и гемодинамического факторов.

Часто метастазирующие опухоли. Рак легкого (РЛ) признан энцефалотропным заболеванием, метастазирующим в мозг в 34–66 % случаев [6]. Иногда выявленные метастазы в ткани мозга служат первым сигналом наличия опухоли в легком. На практике принято разделять РЛ на две большие группы: немелкоклеточный рак (НМКРЛ) и мелкоклеточный рак (МКР) легкого. НМКРЛ диагностируется в 80–85 % злокачественных новообразований органа и часто представляет собой комбинированный гистотип, содержащий около 40 % клеток аденокарциномы, 30 % — плоскоклеточного рака, и 10 % — крупноклеточного рака [7, 8]. Однако иногда наблюдается включение отдельных нейроэндокринных (НЭ) элементов или фокальная дифференцировка участков опухоли в НЭ клетки, что делает опухоль крайне агрессивной [9, 10]. На долю МКР легкого приходится 15 % от всех раков легкого, однако, это быстро развивающаяся опухоль с ранним и обширным метастазированием. МКР входит в группу эпителиальных бронхопульмональных НЭ опухолей с 80 % метастазированием в мозг. Клинические данные свидетельствуют о преобладании аденокарциномы в метастазах головного мозга по результатам нейрохирургических операций. Такой вывод может объясняться тем, что большие

с МКР, быстро прогрессирующей опухолью, нередко исключаются из отбора пациентов для хирургического лечения как бесперспективные [6]. В связи с этим данные о частоте метастазирования различных опухолей легкого в мозг требуют дальнейшего анализа. Распространяясь гематогенным путем, клетки РЛ первоначально внедряются в мягкую мозговую оболочку, между пластинками которой находятся мозговые артерии и вены, а также различные клеточные элементы, включая пигментные клетки [11]. Существуют данные о наличии меланоцитов в трахеобронхиальном дереве легкого и случаи развития в нем первичной меланомы [12]. В какой мере присутствие данных клеток в бронхоальвеолярном раке может определять тропность метастазирования некоторых видов опухолей легких в мягкую мозговую оболочку — тема для дальнейших исследований. В большинстве работ констатируется факт внедрения опухолевых клеток в сосуды мозга, фиксации их на эндотелии с последующим образованием узлов на границе серого и белого вещества [13, 14]. В основе энцефалопатии рассматривается и тот факт, что кислая среда в межклеточном пространстве ткани мозга привлекательна для мелких клеток нейроэпителиального происхождения, таких как клетки РЛ и меланомы. Определенную роль играет и гемодинамический фактор. Выброс 20 % крови при сокращении сердца в направлении головного мозга [6] способствует поступлению находящихся в крови единичных опухолевых клеток или их кластеров из ткани пораженного легкого в мозг с последующим образованием метастатических очагов.

Рак молочной железы (РМЖ) по частоте метастазирования в ГМ находится на втором месте после РЛ (10–17 %), достигая 30–50 % показателя при распространенном процессе [6, 15]. Данное заболевание не рассматривается как единое, а подразделяется на несколько подтипов, различающихся по длительности безрецидивного интервала, распространенности и органотропии метастазирования, включая ГМ. Эти показатели во многом определяются белками рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2), находящегося на поверхности клеток. Основным его эффектом является запуск клеточной пролиферации и подавление апоптоза [16]. Наибольшая частота метастазирования в ГМ свойственна подтипу HER2-положительному (с увеличенным содержанием фактора) и трижды негативному подтипу рака (ТНР) — 25,3 % и 23,1 % соответственно [17, 18]. HER2-положительный подтип РМЖ — скорее протоковая карцинома, чем инвазивный рак. С позиций традиционной гистологической классификации ТНР является

подгруппой, представленной разнообразными гистологическими типами от инвазивного и протокового до медуллярного с лимфоидной стромой, имеющих низкую степень дифференцировки [6]. Среди часто метастазирующих в мозг выделяют и НЭ-рак, который является также разнородной, но мало изученной подгруппой. Наличие отдельных НЭ клеток, либо дифференцировка опухолевых клеток, например, аденокарциномы в НЭ, определяет высокую агрессивность и распространенность метастазирования данной подгруппы [19]. Исследования последних лет выявили высокий уровень дискордантности между первичной и метастатическими опухолями (25–30 %). Причиной этого феномена может быть генетическая нестабильность опухоли, приводящая к появлению гетерогенных опухолевых пулов [20]. Областью первоначального внедрения клеток РМЖ в мозг является твердая мозговая оболочка. Размножение опухолевых клеток с ее утолщением диагностируется как диффузный опухолевый лептоменингеальный инфильтрат [11, 21, 22]. Однако ряд авторов указывает на непосредственное метастазирование рака в ГМ. Вторичные узлы располагаются на границе серого и белого вещества, как и у большинства других новообразований. Полагают, что наличие метастазов в данной области мозга связано с анатомическими особенностями сосудистого русла, с сужением в этой зоне просвета сосудов, замедлением транспорта, скоплением злокачественных клеток с формированием эмболов и последующим образованием метастатических очагов [23].

По частоте метастазирования в ГМ меланома находится на третьем месте среди злокачественных опухолей, составляя 1–2 % среди различных новообразований. Ее метастазы в ГМ регистрируются у 30–50 % больных, а по результатам аутопсий — у 90 % погибших с диагностированной меланомой различных локализаций [6]. Злокачественные клетки первоначально внедряются в мягкую мозговую оболочку с последующим проникновением в ткань ГМ [11]. Тропность метастазирования в значительной степени определяется общностью эмбрионального развития из нервного гребня клеток мягкой мозговой оболочки, меланоцитов и элементов нейронных субпопуляций [24]. Вторичные очаги меланомы располагаются обычно в сером мозговом веществе и могут быть представлены единичным узлом либо множественными диффузными очагами.

Рак почки находится на четвертом месте по частоте метастазирования в ГМ (от 2 до 17 %), хотя некоторые авторы относят его к редко метастазирующим [25, 26]. Данный вид новообразования составляет 85 % всех злокачественных

опухолей мочеиспускательной системы. К моменту обнаружения метастазов в ГМ 90 % больных уже имеют диагностированный первичный очаг, тогда как для 8–10 % пациентов выявление узлов в ткани ГМ является первым признаком рака почки [26, 27]. В подавляющем большинстве случаев метастазы образует светло-клеточный рак, на который приходится основная доля новообразований почки. По результатам ряда исследований первичное внедрение опухолевых клеток происходит в кости черепа с дальнейшим распространением в ткань ГМ [11]. Однако ряд авторов рассматривает путь непосредственного гематогенного метастазирования в ткань мозга. Образуются одиночные или множественные очаги, гистологическая картина которых идентична первичной опухоли. Метастазэктомия одного или немногочисленных узлов обычно приводит к улучшению состояния и продлевает жизнь пациентов [28].

Редко метастазирующие опухоли. Редко метастазирует в ГМ рак предстательной железы. На момент обнаружения вторичных очагов у 95 % пациентов уже имеется поражение костей скелета. Первичное проникновение клеток опухоли происходит в кости черепа, что приводит к развитию субдуральных поражений. Прорастая твердую мозговую оболочку, метастазы внедряются в ткань ГМ. Среди гистологических типов этой опухоли преобладает аденокарцинома иногда с НЭ дифференцировкой, что увеличивает частоту ее метастазирования, в том числе в ГМ. Причем, НЭ клетки чаще встречаются в карциномах простаты, чем в опухолях других органов мочеиспускательной системы. Как правило, метастатические узлы имеют ту же клеточную структуру, что и первичная опухоль [29].

В ГМ редко метастазируют опухоли яичников, шейки матки, мочевого пузыря (1–7 %). Вторичные очаги опухолей женской половой сферы локализуются в области мозжечка и затылочной доли, что соответствует гипотезе о ретроградном метастазировании в ГМ опухолей малого таза через венозное сплетение Батсона по паравертебральным венам [30]. Гистологическое строение опухолей, как правило, соответствует первичному новообразованию. В большинстве случаев диагностируются множественные очаги, что ухудшает прогноз для пациентов [31].

Определенный интерес представляют случаи метастазирования ЗН в первичные опухоли ГМ или в ложа удаленных очагов [32, 33]. В качестве первичных опухолей чаще регистрируют менингиомы, реже — аденомы гипофиза, глиомы, гемангиобластомы. Из опухолей дистантных органов в ГМ нередко метастазирует РМЖ. Описан случай внедрения клеток данной

опухоли в гигантскую гормонально негативную аденому гипофиза [34]. Опубликованы данные о 30 случаях метастазирования клеток различных опухолей в данную структуру мозга [35]. В 1988 г. P.W. Talli и соавт. описали 100 случаев метастазирования различных ЗН в первичные опухоли ГМ [36]. Основой данного феномена считают формирование в первичных опухолях мозга артериовенозных шунтов, уменьшающих сопротивление в сосудах новообразования по сравнению с неизменной тканью мозга, что облегчает транспорт опухолевых клеток с образованием метастазов в первичных опухолях [33]. По данным аутопсий, клетки первичной опухоли и метастаза не смешиваются, а соседствуют в виде двух опухолей в таком ЗН.

Данные о путях транспорта злокачественных клеток при первичном внедрении и последующем формировании вторичных очагов в ткани мозга немногочисленны. Артериальный гематогенный путь характерен для клеток новообразований легкого, молочной железы, меланомы, почки, простаты. Область первичного внедрения в большинстве случаев — кости черепа и мозговые оболочки. Венозный гематогенный путь через сосудистые сплетения или через арахноидальные сосуды является классическим для лейкоза. Периневральное распространение характерно для плоскоклеточных раков головы и шеи. Внедрение в ткань мозга из первичных очагов в черепе и оболочках в большинстве случаев происходит путем врастания опухоли в прилегающие ткани мозга. В настоящее время считается доказанным миграция в ГМ клеток острого лимфобластного лейкоза путем периваскулярного распространения [11]. В отношении солидных опухолей нет однозначного мнения, однако ряд исследователей рассматривают данный способ распространения как весьма вероятный. Существуют и экспериментальные данные о периваскулярном распространении в ткань мозга опухолевых клеток глиомы С6, перевитой в скелетную мышцу и метастазировавшей в мягкие мозговые оболочки [37]. Дальнейшие исследования в этой области способствовали бы своевременной диагностике зон первичной локализации метастазов опухолей в ГМ и использованию адекватных лечебных алгоритмов.

Заключение

Анализ данных обзора литературы подтверждает гипотезы Д. Педжета («семья и почва») и Дж. Юинга о значимости как клеточного фактора, так и роли гемодинамики в направленном транспорте злокачественных клеток и локализации вторичных опухолевых очагов. Как частота, так и область метастазирования в определенной

степени зависят от вида опухоли и ее клеточного состава. Это заключение, в частности, правомерно в отношении различных подтипов РМЖ, избыток или отсутствие фактора HER2 в клетках которого в значительной мере влияет на указанные показатели. Это же положение относится и к присутствию небольших включений или дифференцировке участков различных опухолей в нейроэндокринные (нейроиммунноэндокринные) клетки, что увеличивает агрессивность и частоту метастазирования таких опухолей, в том числе и в ГМ.

Представленные данные являются основанием для углубленного изучения состава комбинированных по гистотипу новообразований, уточнению в них роли НЭ элементов и других типов клеток с установлением частоты и области развития вторичных опухолей в ГМ. Объектом таких исследований могут служить прежде всего РЛ и РМЖ, как наиболее часто метастазирующие в ГМ.

Важность роли гемодинамического фактора представлена данными исследований о расположении метастазов большинства опухолей в гемисферах больших полушарий, на которые приходится 85 % кровоснабжения мозга. Образование вторичных очагов на границе серого и белого вещества связано с сужением сосудистого русла в этой области, замедлением кровотока и образованием эмболов из скопленных опухолевых клеток. Подтверждает данную точку зрения и расположение в ГМ метастазов опухолей органов малого таза с использованием злокачественными клетками паравerteбральной венозной системы.

Случаи метастазирования опухолей в первичные новообразования мозга являются своего рода казуистикой в клинической практике. Однако в плане научных исследований органотропии метастазов различных злокачественных опухолей представляют несомненный интерес. Такие данные дают возможность исследовать и уточнить роль как клеточного фактора, так и структурно-функциональных свойств ложа, необходимых для первичного внедрения и пролиферации опухолевых клеток.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):1–26. doi:10.1038/s41572-018-0055-y.
- Liu Q, Tong X, Wang J. Management of brain metastases: history and the present. Chinese neurosurgical journal. 2019;5(01):39-46. doi:10.1186/s41016-018-0149-0.
- Walker AE, Robins M, & Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology. 1985;35(2):219–226.
- Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. Surgical neurology international. 2013;4(Suppl 4):S192.
- Банов С.М., Голанов АВ, Зайцев АМ, и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения. Русский медицинский журнал. 2017;25(16):1181–1185 [Banov S.M., Golanov A.V, Zaitsev A.M., et al. Metastatic lesion of the brain, modern standards of treatment. RMJ (Russian Medical Journal). 2017;25(16):1181–1185 (in Russ)].
- Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2012;76(2):70-76 [Rotin D.L. Clinico-morphological and molecular-biological aspects of cerebral metastases development. Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2012;76(2):70-76 (in Russ)].
- Yang B, Lee H, Um SW, et al. Incidence of brain metastasis in lung adenocarcinoma at initial diagnosis on the basis of stage and genetic alterations. Lung Cancer. 2019;129:28–34. doi:10.1016/j.lungcan.2018.12.027.
- Wang G, Xu J, Qi Y, et al. Distribution of brain metastasis from lung cancer. Cancer Management and Research. 2019;11:9331. doi:10.2147/CMAR.S222920.
- Бахмутский НГ, Порханов ВА, Бодня ВН, Ширяев РП. Мелкоклеточный рак лёгкого. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):6–13. doi:10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13 [Bakhmutsky NG, Porkhanov VA, Bodnya VN, Schiryayev RP. Small-cell lung cancer. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):6–13 (in Russ)]. doi:10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13.
- Кузьминов АЕ, Лактионов КК, Егорова АВ, и др. Иммуноterapia мелкоклеточного рака легкого. Медицинский совет. 2019;10:22–27 [Kuzminov AE, Laktionov KK, Yegorova AV, et al. Immunotherapy for small-cell lung cancer. Meditsinsky Sovet. 2019;10:22–27 (in Russ)]. doi:10.21518/2079-701X-2019-10-22-27.
- Диагностика метастазов в череп и мозговые оболочки по КТ, МРТ Источник: https://meduniver.com/Medical/luchevaia_diagnostics/diagnostics_metastazov_v_cherep_i_obolochki.html. MedUniver. Дата обращения 10.11.2022.
- Двораковская ИВ, Бажанов АА, Чаусов АВ, Новицкая ТА. Первичная меланома бронха. Архив патологии. 2013;75(2):33–36 [Dvorakovskaya I.V., Bazhanov A.A., Chausov A.V., Novitskaya T.A. Primary bronchial melanoma. ARKHIV PATOLOGII. 2013;75(2):33–36 (in Russ)].
- Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(1):78-98. doi:10.6004/jnccn.2013.0011.
- Müller SJ, Khadhraoui E, Neef NE, et al. Differentiation of brain metastases from small and non-small lung cancers using apparent diffusion coefficient (ADC) maps. BMC medical imaging. 2021;21(1):1-8. doi:10.1186/s12880-021-00602-7.
- Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer

- who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *The Lancet oncology*. 2013;14(3):244-8.
16. Ros Onco Web 25. Интернет портал Российского общества клинической онкологии 25 лет. (1997 20-27) Только последние новости в онкологии. 22.01.18. Новости онкологии. Факторы риска развития метастатического поражения головного мозга.
 17. Vranić S, Bešlija S, Gatalica Z. Targeting HER2 expression in cancer: New drugs and new indications. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2021;21(1):1-4. doi:10.17305/bjbm.2020.4908.
 18. Рассказова ЕА. Тройной негативный рак молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;2(5):65-70 [Rasskazova E.A. Triple-negative breast cancer. *P.A. HERZEN JOURNAL OF ONCOLOGY*. 2014;2(5):65-70 (in Russ)].
 19. Nami B, Wang Z. HER2 in breast cancer stemness: A negative feedback loop towards trastuzumab resistance. *Cancers*. 2017;9(5):40. doi:10.3390/cancers9050040.
 20. Шатова ЮС, Лаптева ТО, Ващенко ЛН, Черникова ЕН, Ратиева АС. Клинические особенности нейроэндокринного рака молочной железы: есть ли они? Современные проблемы науки и образования. 2020;6:174 [Shatova Yu.S., Lapteva T.O., Vaschenko L.N. Does neuroendocrine breast cancer have any clinical features or not? *Modern problems of science and education*. 2020;6:174 (in Russ)]. doi:10.17513/spno.30419.
 21. Колядина ИВ, Андреева ЮЮ, Франк ГА, Поддубная ИВ. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патологии*. 2018;80(6):62-67 [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *ARKHIV PATOLOGII*. 2018;80(6):62-67 (in Russ)]. doi:10.17116/patol20188006162.
 22. Nayak L, Abrey LE, Iwamoto F.M. Intracranial dural metastases. *Cancer*. 2009;115(9):1947-1953.
 23. Kak M, Nanda R, Ramsdale EE, Lukas RV. Treatment of leptomeningeal carcinomatosis: current challenges and future opportunities. *Journal Clin. Neurosci*. 2015;22(4):632-637.
 24. Клинические рекомендации: Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек. Минздрав России. 2022. [Clinical guidelines: Secondary malignant neoplasm of the brain and meninges. Ministry of Health of Russia. (in Russ)] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_350649/
 25. Ситовская ДА, Вербицкий ОП, Петрова ЮА, и др. Первичный диффузный меланоматоз мягкой мозговой оболочки: обзор литературы и собственное наблюдение. *Архив патологии*. 2022;84(1):27-32 [Sitovskaya DA, Verbitsky OP, Petrova YA, et al. Primary diffuse meningeal melanomatosis: a literature review and a case report. *Arkhiv Patology*. 2022;84(1):27-32 (in Russ)]. doi:10.17116/patol20228401127.
 26. Singh R, Stoltzfus KC, Chen H, et al. Epidemiology of synchronous brain metastases. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa041. doi:10.1093/oaajnl/vdaa041.
 27. Волкова М.И., Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение рака почки. В кн. *Рак почки: клинические и экспериментальные исследования*. Под ред. Н.Е. Кушлинского, В.Б. Матвеева, Н.А. Огне- рубова, М.И. Давыдова. Издательство РАМН (Москва), 2019;17:500-550 [Volkova M.I., Davydov M.I., Matveev V.B. Surgical treatment of kidney cancer. In: *Kidney cancer: clinical and experimental studies*. Edited by N.E. Kushlinsky, V.B. Matveeva, N.A. Ognerubova, M.I. Davydov. RAMN Publishing House (Moscow), 2019;17:500-550 (in Russ)].
 28. Гусейнова Х, Лишчак Р, Шимонова Г, и др. Результаты лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг на установке гамма-нож (LEKSELL gamma knife) и прогностические факторы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2013;77(6):4-13 [Guseinova Kh, Lishchak R, Shimonova G, et al. Results of Gamma-Knife radiosurgery treatment for intracranial metastases of renal-cell cancer and prognostic factors influencing on the survival (Joint Study of Three Eastern European Centers). *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2013;77(6):4-13 (in Russ)].
 29. Евсюкова ОИ, Матвеев ВБ. Рак почки: что нового в 2019. *Онкоурология*. 2019;15(4):120-125 [Evsyukova OI, Matveev VB. Renal cell carcinoma: what's new in 2019. *Cancer Urology*. 2019;15(4):120-125 (in Russ)]. doi:10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125.
 30. Гафанов РА, Дзидзария АГ, Кравцов ИБ, и др. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии. *Онкоурология*. 2018;14(4):139-149 [Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection. *Cancer Urology*. 2018;14(4):139-149 (in Russ)]. doi:10.17650/1726-9776-2018-14-4-139-149.
 31. Севян НВ, Карахан ВБ, Прозоренко ЕВ, и др. Опыт хирургического лечения церебральных метастазов опухолей органов женской репродуктивной системы: анализ 37 случаев. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2021;85(1):56-67 [Sevyan NV, Karakhan VB, Prozorenko EV, et al. Surgical management of brain metastases following female reproductive system cancers: analysis of 37 cases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(1):56-67 (in Russ)]. doi:10.17116/neiro20218501156.
 32. Аббасова ДВ, Поликарпова СБ, Козлов НА, и др. Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2019;15(2):126-133 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Kozlov NA, et al. Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review. *Cancer Urology*. 2019;15(2):126-133 (in Russ)]. doi:10.17650/1726-9776-2019-15-2-126-133.
 33. Евзиков ГЮ, Баранова ОВ, Певзнер КБ. Метастазирование злокачественных опухолей в первичные опухоли головного мозга и его оболочек (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Неврологический журнал*. 2003;8(5):21 [Evzikov GYu, Baranova OV, Pevzner KB. Metastases of cancer to primary tumors of the brain and its meninges (review of the literature and a case report). *Neurological journal*. 2003;8(5):21 (in Russ)].
 34. Han HS, Kim EY, Han JY, et al. Metastatic renal cell carcinoma in a meningioma: a case report. *Journal of Korean Medical Science*. 2000;15(5):593-597.
 35. Андреев ДН, Ким ДС, Шишкина ЛВ, и др. Метастаз рака молочной железы в гигантскую гормонально-

неактивную аденому гипофиза. (клиническое наблюдение и обзор литературы). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2020;84(1):55-61 [Andreev DN, Kim DS, Shishkina LV, et al. Breast cancer metastasis into a giant hormone-inactive pituitary adenoma adenoma (Clinical case and literature review). Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2020;84(1):55-61 (in Russ)]. doi:10.17116/neiro20208401155.

36. Jomin M, Dupont A, Wemeau J, et al. Metastasis of visceral tumors in intracranial tumors. Apropos of a metastasis of a lung cancer in an intracranial meningioma. Neurochirurgie. 1982;28(5):343-347.
37. Tally PW, Laws ER, Scheithauer JrBW. Metastases of central nervous system neoplasms. Case report. J Neurosurg. 1988;68(5):811-816. doi:10.3171/jns.1988.68.5.0811.
38. Дубровская ВФ, Костеников НА, Самойлович МП, и др. Сравнительное изучение метастазирования глиобластомы (глиома С6), имплантированной в мозг или скелетную мышцу крыс. Вопросы онкологии. 2022;68(4):507-512 [Dubrovskaya VF, Kostenikov NA, Samoylovich MP, et al. Comparative study of metastasis of glioblastoma (glioma C6) implanted in the brain or skeletal muscle of rats. Voprosy onkologii. 2022;68(4):507-512 (in Russ)]. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-507-512].

Поступила в редакцию 15.11.2022
 Прошла рецензирование 06.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

V.F. Dubrovskaya, N.A. Kostenikov, G.V. Kataeva

Frequency and localization of intracranial metastases in extracranial neoplasms (literature review)

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Granov RRCRST, MoH of Russia), Saint Petersburg, the Russian Federation

The literature review presents the results of studies on the frequency and localization of intracranial metastases in extracranial malignancies. The data on the areas of primary infiltration and probable routes of transport of cancer cells into the brain tissue, leading to the formation of tumor nodules, are provided. Clinical observations of metastasis of various tumors to primary brain neoplasms are also presented. The results are considered from the standpoint of the significance of cellular and hemodynamic factors. The conclusion is made about the expediency of studying the cellular composition of combined tumors by histotype and the presence of neuroendocrine elements in them, which increase the frequency and extent of metastasis of malignant neoplasms. In this regard, particular interest is focused on lung and breast cancers, which have the highest frequency of metastasis to the brain. The literature search was conducted using the Scopus, Web of Science, MedLine, and RINC databases.

Keywords: review; tumors; metastasis; meninges; brain tissue

For citation: Dubrovskaya VF, Kostenikov NA, Kataeva GV. Frequency and localization of intracranial metastases in extracranial neoplasms (literature review). Voprosy Onkologii. 2023;69(3):383-388. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-383-388

Сведения об авторах

Дубровская Виолетта Фёдоровна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Лаборатории гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-4009>, dubrovskaya_vf@mail.ru.

**Костеников Николай Анатольевич*, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. Лаборатории радиофармацевтических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-4801>, nkostenikov@yandex.ru.

Катаева Галина Вадимовна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. Лаборатории радиофармацевтических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>, kataevagalina@mail.ru.

Dubrovskaya Violetta Fyodorovna, DSc (Med.), Leading Researcher, Hybridom technology Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia, 70 Leningradskai Str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia, email: dubrovskaya_vf@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-4009>.

**Kostenikov Nikolay Anatolevitch*, DSc (Med.), Chief Researcher of Radiopharmaceutical technologies Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskai Str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia, email: nkostenikov@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-4801>.

Kataeva Galina Vadimovna, PhD (Bio.), Leading Researcher, Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia, 70 Leningradskai Str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia, email: kataevagalina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>.