

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака яичников устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен во время операции или путем взятия биопсии на дооперационном этапе. К злокачественным эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы:

- серозная карцинома,
- эндометриоидная карцинома,
- муцинозная карцинома,
- светлоклеточная карцинома,
- опухоль Бреннера,
- переходно-клеточная карцинома,
- плоскоклеточная карцинома,
- смешанная эпителиальная карцинома,
- недифференцированная карцинома.

### Минимальный объем обследования

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза,
- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек,
- анализ крови на Ca125,
- анализ крови на АФП и бета-хориогонический гонадотропин для исключения герминогенных опухолей (для женщин до 40 лет),
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза,
- рентгенография органов грудной клетки;
- ФГДС,
- колоноскопия.

Окончательное стадирование по TNM (7-ое издание 2010) и FIGO осуществляется после лапаротомии (таблица 1).

**Оптимальный объем обследования.** Дополнительное выполнение КТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. В случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно рак молочной железы и яичников) целесообразно определение герминальной мутации BRCA1 и 2.

Таблица I. Стадирование рака яичников

TNM	FIGO	Показатели
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз.
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T2c	IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах.
T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза.
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении.
T3 и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (подчревных, общих/наружных подвздошных, боковых крестцовых, парааортальных или паховых лимфоузлах)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы). <b>Примечание:</b> метастазы в капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV

## ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе. Оптимальный объем циторедуктивной операции предполагает выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса. Желательно выполнение срочного гистологического исследования для определения гистологического строения опухоли. В случае визуально ранних стадий (стадии I-II) обязательно выполнение процедур хирургического стадирования. Для хирургического стадирования рака яичников выполняют следующие манипуляции.

- Срединный разрез передней брюшной стенки, что позволяет осмотреть всю брюшную полость.
- Если обнаружен асцит, жидкость аспирируют для цитологического исследования. При отсутствии асцита выполняют смывы с брюшины малого таза и латеральных каналов с последующим цитологическим исследованием.
- Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейку, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают, все подозрительные участки подвергают биопсии. Вся поверхность брюшины должна быть осмотрена. Спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен.
- Даже если проведенный осмотр не подтвердил наличие метастазов, выполняют биопсию брюшины боковых поверхностей малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов и правого и левого куполов диафрагмы.
- При всех стадиях заболевания с целью хирургического стадирования показана выборочная лимфаденэктомия, даже если лимфоузлы при визуальной и пальпаторной ревизии выглядят интактными. В рамках достижения оптимальной циторедукции при наличии увеличенных парааортальных и тазовых лимфоузлов показана регулярная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия. Подлежат удалению тазовые лимфоузлы, локализующиеся в области наружных и внутренних подвздошных сосудов и медиальнее, в obturatorной ямке, кпереди от obturatorного нерва и, предпочтительно, в области общих подвздошных сосудов и латеральнее, а также парааортальные и паракавазные лимфоузлы билатерально до уровня почечных сосудов.
- Удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и в случае подозрения на его поражение.

Тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия), в виде исключения возможна у молодых больных раком яичников IA стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах, когда реально тщательное диспансерное наблюдение.

В случае IV стадии расширенное хирургическое лечение показано в случае, если возможно выполнить полное удаление всех очагов (или по крайней мере до максимального размера < 1 см). Кандидатами для подобных вмешательств кроме больных с плевритами могут быть больные с поражением одной из долей печени, метастазами в паренхиме селезенки и некоторые другие.

Решение о проведении химиотерапии после операции основано на стадии процесса:

- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G1 и несветлоклеточным гистологическим типом не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии;
- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G2-3 или светлоклеточным гистологическим типом требуют проведения шести циклов адьювантной платиносодержащей химиотерапии; лечебная платиносодержащая химиотерапия показана всем больным с IC, II, III, IV стадиями.

**Минимальный объем адьювантной / I линии химиотерапии:** карбоплатин AUC7 в/в в 1-й день 21-дневного цикла, 6 циклов или режим CAP (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла, 6 циклов). Комбинация CP (производное платины и циклофосфамид) не рекомендуется к использованию у больных раком яичников в связи с более низкой клинической активностью.

В таблице 2 представлены **оптимальные режимы адьювантной / I линии химиотерапии.**

**Таблица 2. Химиотерапия первичного рака яичников**

Показания	Режим химиотерапии
Больные с IA, IB стадиями при наличии факторов риска, все больные с IC-IV стадиями, а также больные, которым не выполнена циторедуктивная операция	1) Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-й день, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного цикла, 6 циклов*; 2) Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного цикла, 6 циклов*; 3) Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1, 8, 15-й дни, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного цикла, 6 циклов*; 4) Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 час в 1-й день, цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного цикла, 6 циклов*.

\* При III-IV стадии оптимально добавление бевацизумаба в дозе 7,5-15 мг/кг с интервалом 3 недели, так как это приводит к достоверному увеличению времени до прогрессирования по данным проведенных рандомизированных исследований.

В случае, если на первом этапе выполнение оптимальной циторедуктивной операции маловероятно, следует начинать лечение с химиотерапии. К таким больным могут относиться следующие:

- плохой соматический статус или наличие тяжелой сопутствующей патологии,
- острый тромбоз глубоких вен или недавно перенесенная ТЭЛА,
- опухоль более 2 см вокруг верхней брыжеечной артерии или в воротах печени,
- множественные метастазы в висцеральных органах (М1).

Эти больные нуждаются в выполнении промежуточной циторедуктивной операции в возможно короткие сроки (после 2-3 циклов индукционной химиотерапии). После операции больным проводится дополнительно 3-4 цикла химиотерапии по той же схеме.

В случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка назначения монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (см. таблицу 3). Поскольку эффективность химиотерапии в этом случае низка, альтернативой может служить поддерживающая симптоматическая терапия.

Во всех других случаях целесообразно прекратить лечение после проведения 6-8 циклов химиотерапии и перейти к проведению динамического наблюдения до признаков прогрессирования заболевания. Активная лечебная тактика при персистирующем раке яичников не приводит к увеличению продолжительности жизни.

## ПРИНЦИПЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Принципы динамического наблюдения за больными раком яичников после проведенного первичного лечения до конца не определены. Результаты крупного международного исследования MRC OV-05 продемонстрировали отсутствие необходимости тщательного инструментального обследования больных с целью максимально раннего выявления рецидива. Целесообразно начало химиотерапии второй линии при появлении клинических симптомов у больной. Раннее начало химиотерапии второй линии, например, при возникновении маркерного рецидива, не увеличивает продолжительность жизни, но ухудшает ее качество в связи с возникновением

побочных эффектов. С другой стороны возможна польза от оптимально выполненных повторных циторедукций при возникновении рецидива у больных, которым ранее выполнена оптимальная циторедуктивная операция и длительность бесплатинового интервала после окончания химиотерапии составила более 1 года. По этой причине члены рабочей группы предлагают следующий алгоритм наблюдения за больными:

- анализ крови на Ca125 1 раз в 3 месяца в течение двух лет, 1 раз в 4 месяца в течение третьего года, далее каждые 6 месяцев,
- осмотр гинеколога 1 раз в 3 месяца в течение двух лет, 1 раз в 4 месяца в течение третьего года, далее каждые 6 месяцев,
- углубленное обследование (УЗИ/КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки) показано при росте Ca125, появлении жалоб со стороны больной или находок при гинекологическом осмотре.

## ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Рост очагов при наличии жалоб со стороны больной, связанных с прогрессированием опухолевого процесса, является показанием для химиотерапии второй и последующих линий. Выбор режима химиотерапии основан на длительности бесплатинового интервала, который рассчитывается от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования. Выделяют следующие типы рецидивов:

- платиночувствительный рецидив: длительность бесплатинового интервала превышает 6 месяцев;
- платинорезистентный рецидив: длительность бесплатинового интервала составляет менее 6 месяцев;
- платинорефрактерный рецидив: прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время химиотерапии первой линии либо сразу после ее завершения.

При платиночувствительном рецидиве заболевания показано назначение комбинации производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной больной (см. таблицу 3). При длительности бесплатинового интервала более 12 месяцев возможно повторное назначение комбинации производного платины и таксанов для лечения рецидива. При длительности бесплатинового интервала от 6 до 12 месяцев возможна монокимиотерапия неплатиновым препаратом, но это предполагает назначение производного платины в последующем при возникновении второго рецидива.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 месяцев, включая случаи платинорефрактерного рака, показано либо симптоматическое лечение, либо попытка монокимиотерапии неплатиновым препаратом (таблица 3).

При использовании в качестве химиотерапии первой линии бестаксановой комбинации включение таксанов в качестве химиотерапии второй линии является предпочтительным (в комбинации с производными платины при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапии таксанами при платинорезистентном).

Алгоритм назначения лечения при последующих рецидивах заболевания аналогичен вышеописанному.

Отдельные больные с длительностью бесплатинового интервала более 12 месяцев при наличии очагов, локализованных в одной или двух областях брюшной полости, могут рассматриваться как кандидаты для повторных циторедуктивных вмешательств при условии, что первая операция носила оптимальный характер. На эффективность данной стратегии указывают небольшие проспективные и ретроспективные исследования.

## ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Учитывая сравнительно низкую эффективность химиотерапии при муцинозном и светлоклеточном раке, ниже представлены некоторые альтернативные режимы химиотерапии как первой линии, так и рецидивов для этих гистологических типов:

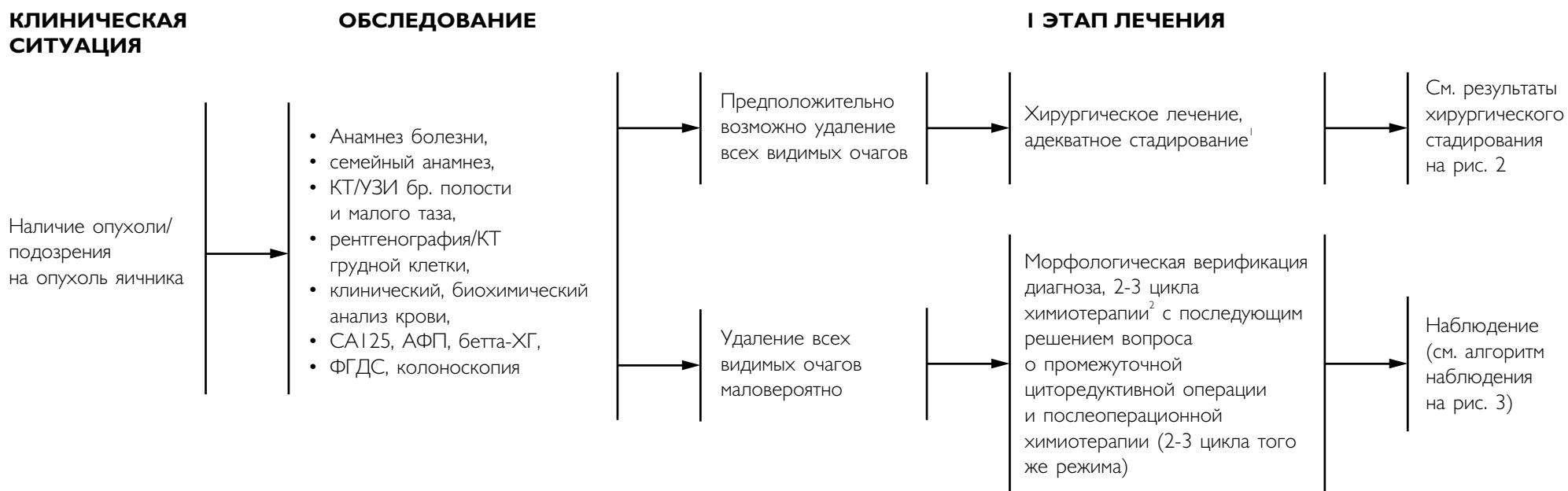
- 1) иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1,8,15 дни + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1 день 28-дневного цикла,
- 2) оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1 день+ капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-14 дни 21-дневного цикла.

**Таблица 3. Допустимые режимы химиотерапии II и последующих линий (средняя продолжительность химиотерапии второй линии составляет 4-6 циклов)\***

Показания	Режим химиотерапии
Бесплатиновый интервал более 6 месяцев	<p>Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из нижеследующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла (или 60-80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-ый дни 21-дневного цикла),</li> <li>• доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла,</li> <li>• доксорубин 40-50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла,</li> <li>• липосомальный доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла,</li> <li>• гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла,</li> <li>• винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла,</li> <li>• этопозид 100 мг внутрь в 1-7-й дни 21-дневного цикла,</li> <li>• топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-5-й дни 21-дневного цикла.</li> </ul>
Бесплатиновый интервал менее 6 мес, включая платинорефрактерный рак	<p>I. Химиотерапия одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• этопозид 100 мг внутрь в 1-10 дни 21-дневного цикла,</li> <li>• доксорубин 50-60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1 день 21-дневного цикла,</li> <li>• винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8 дни 21-дневного цикла,</li> <li>• топотекан 1,25 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни 21-дневного цикла,</li> <li>• липосомальный доксорубин 40-50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 28-дневного цикла,</li> <li>• гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла,</li> <li>• паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15 дни 21-дневного цикла.</li> </ul> <p>II. Симптоматическая терапия.</p>

\* Добавление бевацизумаба (в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели до прогрессирования) к химиотерапии второй линии является оптимальной опцией для всех больных с рецидивами рака яичников.

Рис. 1. Обследование и планирование лечения при первичном раке яичников



<sup>1</sup> Аспирация асцита или смыва из брюшной полости для цитологического исследования; удаление или биопсия всех подозрительных на метастазы образований в брюшной полости, при отсутствии подозрительных образований – взятие биопсий брюшины таза, латеральных каналов, а также биопсии брюшины диафрагмальной области или соскоба для окраски по Папаниколу; селективная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия на стороне пораженного яичника, удаление аппендикса при муцинозном раке.

<sup>2</sup> Режимы адьювантной/1 линии химиотерапии представлены в тексте рекомендаций и таблице 2.

Рис. 2. Адьювантная/ I линия химиотерапии при раке яичников

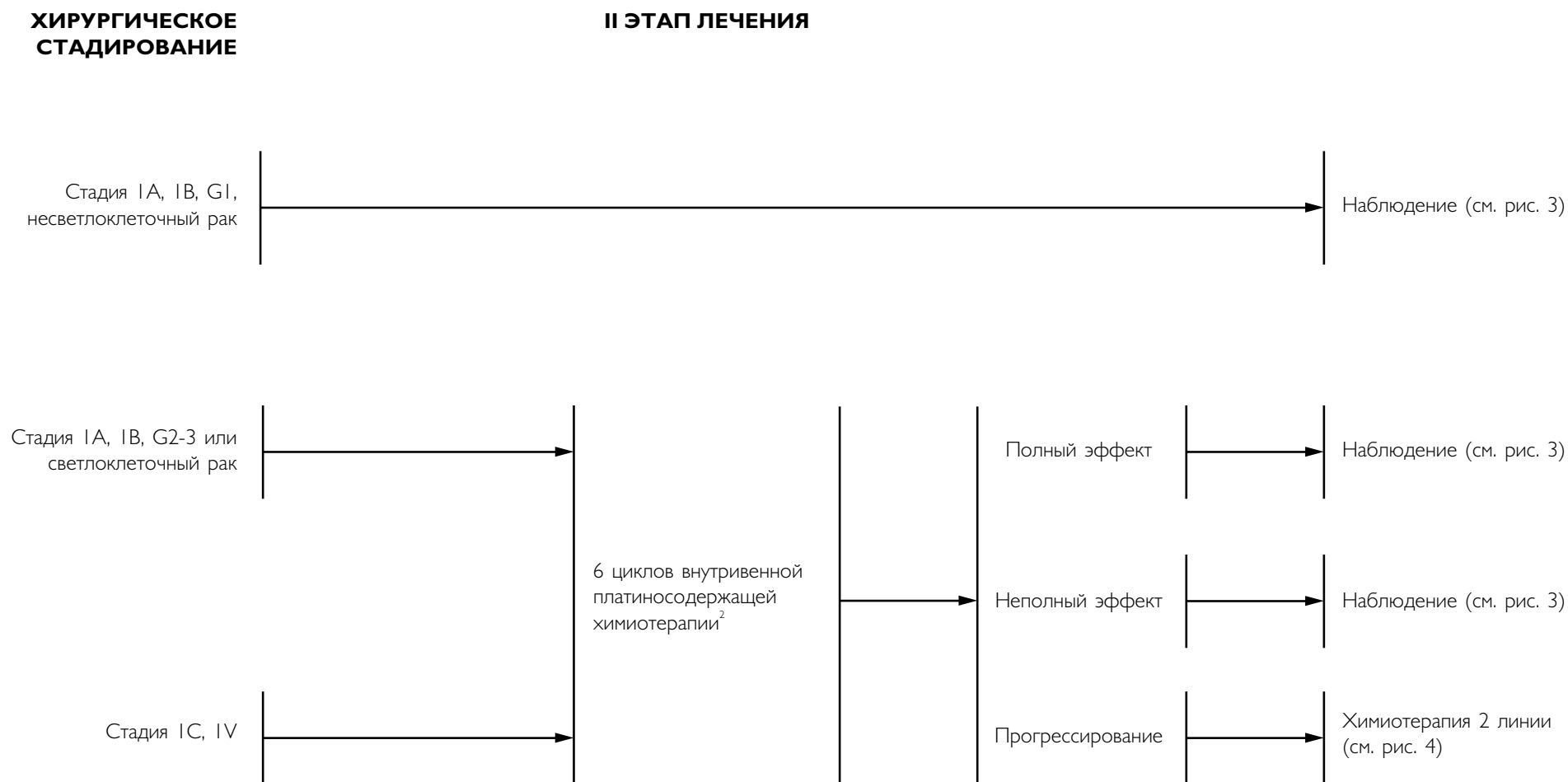


Рис. 3. Наблюдение больных раком яичников и лечение рецидивов

## НАБЛЮДЕНИЕ

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РЕЦИДИВОВ

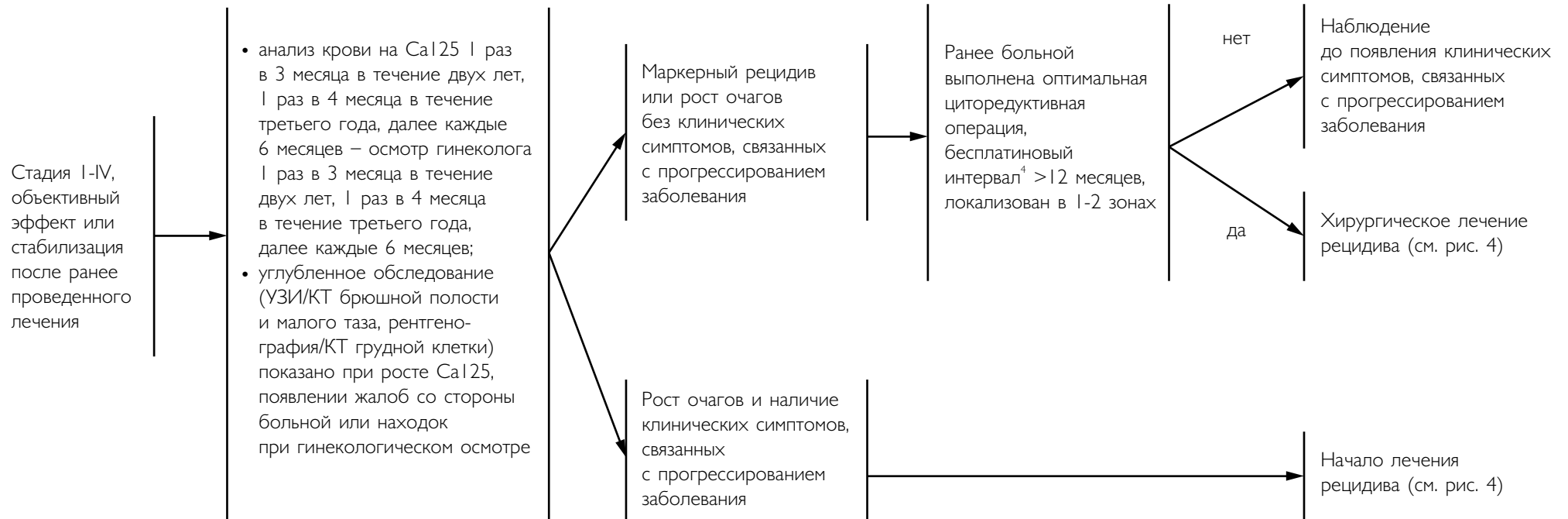
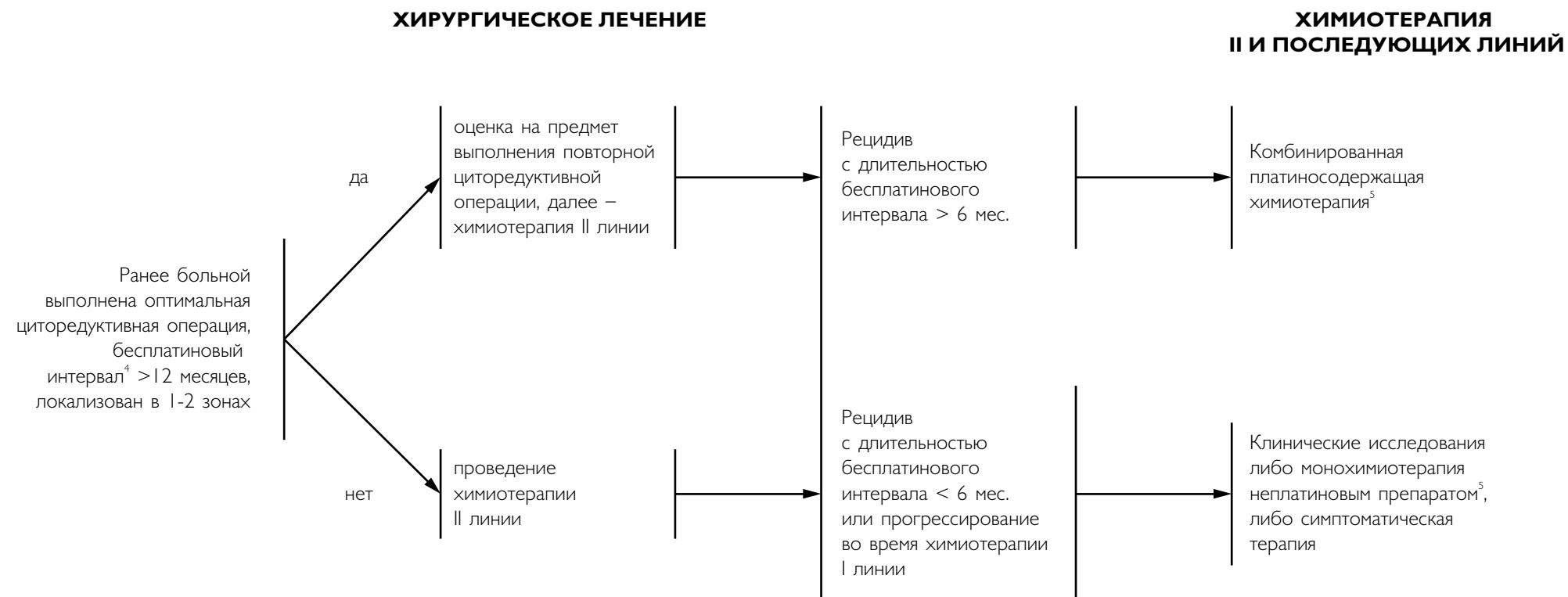




Рис. 4. Лечение рецидивов рака яичников



4 Бесплатиновый интервал рассчитывается от даты последнего введения производного платины до прогрессирования заболевания (маркерного рецидива или появления новых очагов по результатам обследования).

5 Режимы химиотерапии второй линии представлены в таблице 3.