

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). Примечание: 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/м² в/в, доксорубицин 50 мг/м² в/в, циклофосфамид 500 мг/м² 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 ² 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 ² в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного цикла, 6 циклов*; 3) Паклитаксел 80 мг/м ² 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 ² в/в 1 час в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² 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 (M1).

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:

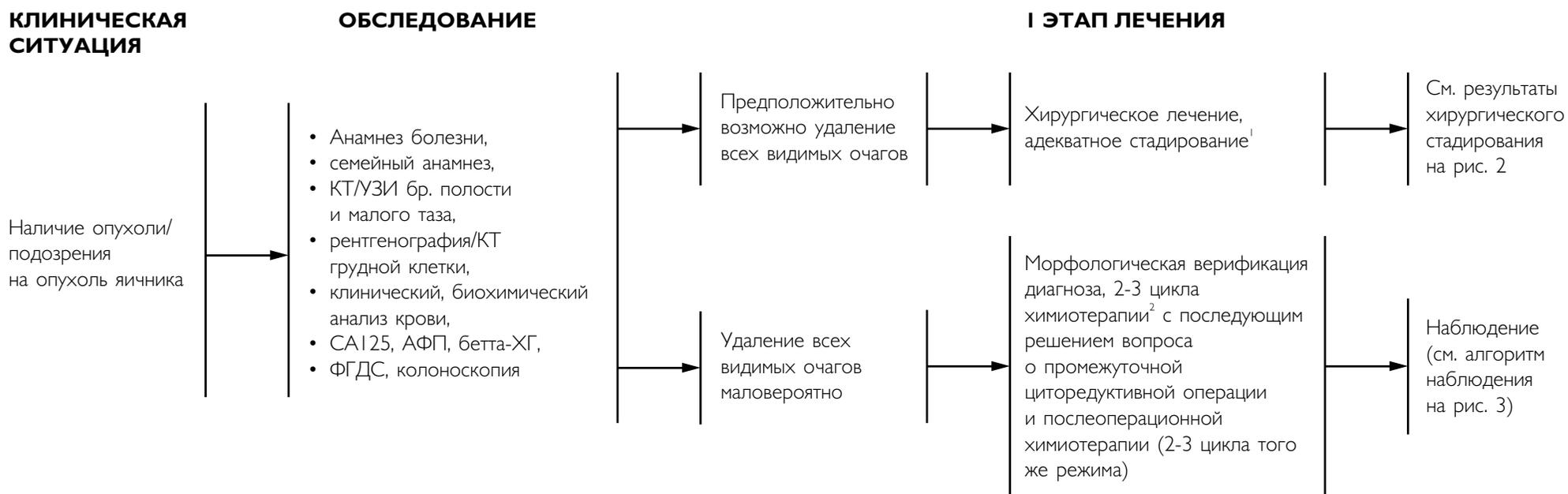
- 1) иринотекан 60 мг/м² в 1,8,15 дни + цисплатин 60 мг/м² в 1 день 28-дневного цикла,
- 2) оксалиплатин 130 мг/м² в 1 день+ капецитабин 2000 мг/м² 1-14 дни 21-дневного цикла.

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/м² 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"> • паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла (или 60-80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-ый дни 21-дневного цикла), • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла, • доксорубицин 40-50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла, • липосомальный доксорубицин 30 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла, • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла, • винорельбин 25 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла, • этопозид 100 мг внутрь в 1-7-й дни 21-дневного цикла, • топотекан 1,5 мг/м² в/в 1-5-й дни 21-дневного цикла.
Бесплатиновый интервал менее 6 мес, включая платинорефрактерный рак	<p>I. Химиотерапия одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • этопозид 100 мг внутрь в 1-10 дни 21-дневного цикла, • доксорубицин 50-60 мг/м² в/в в 1 день 21-дневного цикла, • винорельбин 25 мг/м² в/в в 1, 8 дни 21-дневного цикла, • топотекан 1,25 мг/м² 1-5 дни 21-дневного цикла, • липосомальный доксорубицин 40-50 мг/м² в 1-й день 28-дневного цикла, • гемцитабин 1000 мг/м² 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла, • паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1, 8, 15 дни 21-дневного цикла. <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



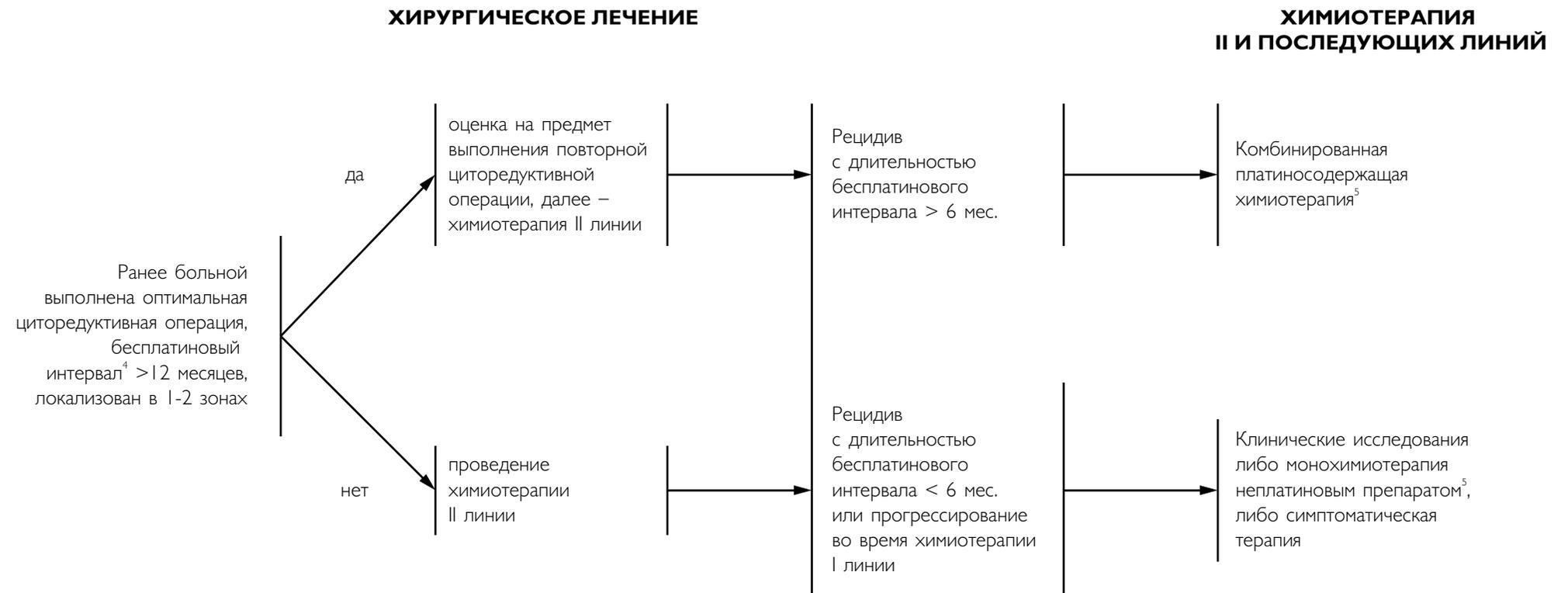
¹ Аспирация асцита или смыва из брюшной полости для цитологического исследования; удаление или биопсия всех подозрительных на метастазы образований в брюшной полости, при отсутствии подозрительных образований – взятие биопсий брюшины таза, латеральных каналов, а также биопсии брюшины диафрагмальной области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

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

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



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.