

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,
- злокачественная опухоль Бреннера,
- переходноклеточная 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 СА125,
- для женщин до 40 лет показан анализ крови на АФП и бета-хорионический гонадотропин для исключения герминогенных опухолей, а также анализ крови на ингибин для исключения стромальных опухолей,
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза,
- рентгенография органов грудной клетки;
- ФГДС,
- колоноскопия.

Окончательное стадирование по TNM и FIGO осуществляется после лапаротомии (таблица 1).

Оптимальный объем обследования.

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- Для женщин старше 40 лет целесообразно выполнение маммографии для исключения метастазов рака молочной железы в яичники;

- Определение HE4 в сыворотке крови;
- В случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно рак молочной железы и яичников) целесообразно генетическое консультирование и определение герминальной мутации BRCA1 и 2.

Таблица 1. Стадирование рака яичников.

TNM	FIGO	
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 рекомендована регулярная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия даже при отсутствии визуальных признаков метастазирования. Подлежат удалению тазовые лимфоузлы, локализирующиеся 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 паракаважные лимфоузлы билатерально до уровня почечных сосудов. Хотя влияние системной лимфаденэктомии на продолжительность жизни еще не доказана, ряд исследований свидетельствуют об улучшении отдаленных результатов лечения при ее выполнении большим, прооперированным в оптимальном объеме.
- Удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и в случае подозрения на его поражение.

Тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднек-сэктомия 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. При получении эндометриоидного гистотипа в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия.

При IV стадии расширенное хирургическое лечение показано в случае, если возможно выполнить полное удаление всех очагов (или по крайней мере до максимального размера < 1 см).

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 курсов 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-ый день 21-дневного курса, 6 курсов или режим CAP (цисплатин 50 мг/м² в/в, доксорубин 50 мг/м² в/в, циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов). Комбинация CP (производное платины и циклофосфан) 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-ый день, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов*;
	2) Паклитаксел 175 мг/м ² в/в 3 часа в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м ² в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов*;
	3) Паклитаксел 80 мг/м ² в/в 1 час в 1,8,15-ый дни, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов*;
	4) Доцетаксел 75 мг/м ² в/в 1 час в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м ² в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов*;
	5) Паклитаксел 60 мг/м ² в/в 1 час еженедельно, карбоплатин AUC 2 в/в 1 час еженедельно 18 введений*;

* При III-IV стадии оптимально добавление одного из двух таргетных препаратов:

- бевацизумаб в дозе 7,5-15 мг/кг в/в с интервалом 3 недели суммарно 22 курса начиная с первого или второго курса химиотерапии,
- пазопаниб 800 мг в сутки внутрь ежедневно 24 месяца сразу после окончания химиотерапии.

В случае, если на первом этапе выполнение оптимальной циторедуктивной операции (с максимальным размером остаточных опухолевых узлов < 1 см) маловероятно, следует начинать лечение с химиотерапии. К таким больным могут относиться больные с плохим соматическим статусом, наличием тяжелой сопутствующей патологии, а также больные с крайне выраженной распространенностью опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции.

Эти больные нуждаются в выполнении промежуточной циторедуктивной операции в возможно короткие сроки (после 2-3 курсов индукционной химиотерапии). После операции больным проводится дополнительно 3-4 курса 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 или участие в клинических исследованиях.

Во всех других случаях целесообразно прекратить лечение после проведения шести (максимум восьми) курсов химиотерапии и перейти к проведению динамического наблюдения до признаков прогрессирования заболевания. Поддерживающая терапия за исключением бевацизумаба и пазопаниба оказалась неэффективной.

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 СА125, появлении жалоб со стороны больной или находок при гинекологическом осмотре.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Прогрессированием рака яичников является наличие любого из нижеуказанных критериев:

- 1) клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование;
- 2) прогрессирование по росту СА125, подтвержденное повторным анализом с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:
 - рост СА125 в два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы,
 - рост СА125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации СА125 не зафиксировано.

Критерии прогрессирования рака яичников НЕ являются показанием для начала лечения заболевания, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности бесплатинового интервала.

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 6 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 данные, лишенные группы контроля.

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

Показания	Режим химиотерапии
Бесплатиновый интервал более 6 месяцев	<p>Цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-ый день 21 дневного курса в сочетании с одним из нижеследующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-ый день 21 дневного курса (или 60-80 мг/м² в/в в 1,8,15-ый дни 21 дневного курса), – доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-ый день 21 дневного курса, – доксорубин 40-50 мг/м² в/в в 1-ый день 21 дневного курса, – липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в 1-ый день 21-дневного курса, – гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1,8-ой дни 21 дневного курса, – винорельбин 25 мг/м² в/в в 1,8-ой дни 21 дневного курса, – этопозид 100 мг внутрь в 1-7-ой дни 21 дневного курса, – топотекан 0,75 мг/м² в/в 1-3-ий дни 21 дневного курса.
Бесплатиновый интервал <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 курса, – доксорубин 50-60 мг/м² в/в в 1 день 21 дневного курса, – винорельбин 25 мг/м² в/в в 1,8 дни 21 дневного курса, – топотекан 1,25 мг/м² 1-5 дни 21-дневного курса, – липосомальный доксорубин 40-50 мг/м² в 1-ый день 28 дневного курса, – гемцитабин 1000 мг/м² 1,8,15 дни 28-дневного курса, – паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1,8,15 дни 21 дневного курса. <p>II. Метрономная химиотерапия: метотрексат 2,5 мг внутрь два раза в день два дня в неделю и циклофосфан 50 мг внутрь ежедневно без перерыва</p> <p>III. Гормонотерапия: летрозол 2,5 мг в сутки внутрь, тамоксифен 40 мг в сутки внутрь, мегестрол 160 мг в сутки внутрь</p> <p>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.

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:

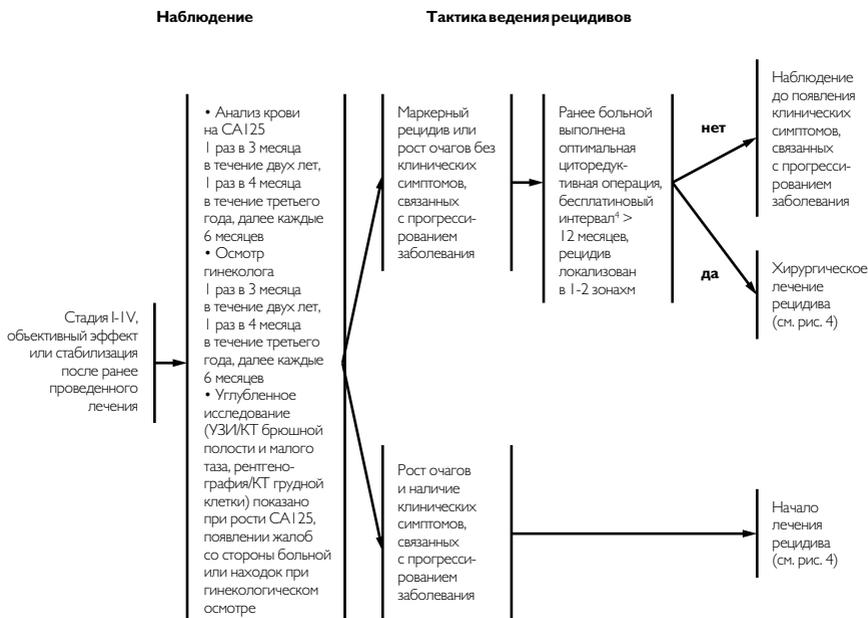
- иринотекан 60 мг/м² в 1,8,15 дни + цисплатин 60 мг/м² в 1 день 28 дневно-го курса,
- оксалиплатин 130 мг/м² в 1 день+ капецитабин 2000 мг/м² 1-14 дни 21 дневного курса,
- иринотекан 140 мг/м² + митомицин 7 мг/м² в 1 день 21 дневного курса.

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



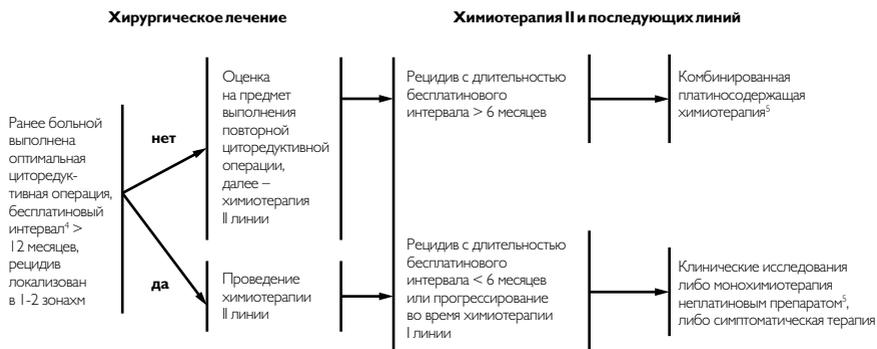
- 1 Аспирация асцита или смыва из брюшной полости для цитологического исследования; удаление или биопсия всех подозрительных на метастазы образований в брюшной полости, при отсутствии подозрительных образований – взятие биопсий брюшины таза, латеральных каналов, а также биопсии брюшины диафрагмальной области или соскоба для окраски по Папаниколау; 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 в таб. 2.

Рисунок 2. Адьювантная/1 линия химиотерапии при раке яичников.

Рисунок 3. Наблюдение больных раком яичников и лечение рецидивов.


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

Рисунок 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 таб. 3.