Рак яичников, включая рак фаллопиевых труб и первичный рак брюшины

Клинико-практическое руководство NCCN, 2011 г.

Опухоли яичников включают несколько гистопатологических типов, от которых зависит лечение. Большинство злокачественных новообразований данной локализации (около 80%) представлены эпителиальным раком. В настоящем руководстве NCCN (Общенациональной сети по борьбе против рака, США – Прим. ред.) рассмотрены эпителиальный рак яичников (в том числе пограничный, или с низким злокачественным потенциалом) и более редкие опухоли, включая злокачественные герминогенные опухоли, карциносаркомы (злокачественные смешанные мюллеровские опухоли яичников – ЗСМО) и стромальные опухоли зародышевого шнура. Кроме того, обсуждаются рак фаллопиевых труб (РФТ) и первичный рак брюшины (ПРБ), ведение которых аналогично таковому эпителиального рака яичников.

В США эпителиальный РЯ является ведущей причиной смерти от гинекологического рака и занимает 5-е место среди причин онкологической смертности женщин. В 2010 г. в стране было диагностировано 21 900 новых случаев и 13 900 смертельных исходов, связанных с этим новообразованием. Излечение достигается менее чем в 40% случаев. Заболеваемость РЯ увеличивается с возрастом, достигая максимума после 70 лет (57 на 100 тыс. женщин). Средний возраст установления диагноза – 63 года, у 70% пациенток заболевание диагностируется на поздних стадиях.

Эпидемиологические исследования позволили выявить факторы риска развития РЯ. Более молодой возраст первой беременности и родов (≤25 лет), использование оральных контрацептивов и грудное вскармливание ассоциируются со снижением риска на 30-60%, а отсутствие родов в анамнезе и старший возраст первых родов (>35 лет) повышают риск РЯ. Недавно было установлено, что гормональная терапия может повышать риск РЯ.

Семейный анамнез (в основном у пациенток с двумя и более родственниками первой степени родства с РЯ), включая связь с генотипами BRCA1 и BRCA2 и семьи с наследственным неполипозным колоректальным раком, ассоциируется с ранним развитием заболевания; тем не менее такие пациентки составляют всего 5% всех женщин с РЯ. У пациенток с высоким риском (с мутациями BRCA1 или BRCA2) овариэктомия снижает риск РЯ и РФТ, однако после профилактической сальпингоовариэктомии у таких пациенток остается повышенным риск развития ПРБ. Данное вмешательство ассоциируется с риском повреждения кишечника, мочевого пузыря, мочеточника и сосудов. Недавно было установлено, что фаллопиева труба в некоторых случаях может быть источником РЯ и ПРБ. Продолжает изучаться влияние факторов окружающей среды, однако пока ни один из них не удалось связать с развитием этого новообразования.

Скрининг

Локализация яичников и биологические особенности эпителиальных опухолей предопределяют трудности в диагностике РЯ на ранних, более курабельных стадиях. К симптомам, позволяющим заподозрить РЯ, относятся вздутие живота, боль в животе или малом тазу, затруднения в принятии пищи, раннее насыщение и мочевые симптомы (императивные позывы или частое мочеиспускание), особенно если вышеуказанные симптомы появились впервые и часто повторяются (>12 дней в месяц). Врачи, обследующие женщин с таким набором симптомов, всегда должны учитывать возможность патологии яичников. В то же время, по некоторым данным, скрининговые тесты, использующие эти симптомы, не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью, особенно на ранних стадиях заболевания.

В настоящее время проводится исследование скрининга РЯ в Великобритании (UKCTOCS), в котором комплексный подход с применением ультразвукового исследования (УЗИ) и определением ракового антигена 125 (CA-125) сравнивают с использованием только УЗИ и отсутствием скрининга. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что комплексный скрининг является более эффективным в выявлении рака на ранних стадиях. Однако похожее исследование в США, в котором оценивался скрининг с трансвагинальным УЗИ и CA-125, не показало более высокой вероятности ранней диагностики рака (в 72% случаев заболевание во время скрининга диагностировалось на поздних стадиях). По другим данным, определение CA-125 в дополнение к УЗИ не повышает вероятность выявления рака по сравнению с использованием только УЗИ.

Рандомизированные исследования, результаты которых свидетельствовали бы в пользу рутинного скрининга РЯ в общей популяции, на сегодня отсутствуют, и такой скрининг в настоящее время не рекомендуется ни одним профессиональным сообществом. Некоторые врачи наблюдают женщин с факторами риска (с мутациями BRCA, с отягощенным семейным анамнезом), используя мониторинг CA-125 и трансвагинальное УЗИ, однако целесообразность такого подхода не доказана. Интересные данные были получены G. Horvath и соавт. (2008, 2010): ученые установили, что РЯ ассоциируется с уникальными запахами, которые можно выявлять.

Общество онкогинекологов (SGO) и Управление по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) указывают, что тест OVA-1 не должен применяться в качестве скринингового инструмента для диагностики РЯ. В этом тесте используются 5 маркеров (транстиретин, аполипопротеин A1, трансферрин, β_2-иммуноглобулин и CA-125), и разрабатывался он для определения того, кто должен оперировать пациентку: опытный онкогинеколог или обычный хирург. В настоящее время на основании данных, подтверждающих увеличение выживаемости, все пациентки должны оперироваться опытным онкогинекологом.

SGO считает необходимым проведение дополнительных исследований для оценки теста OvaSure. В этом тесте используются 6 маркеров: лептин, пролактин, остеопонтин, инсулиноподобный фактор роста-2, макрофагальный ингибиторный фактор и CA-125. Недавно завершившееся исследование показало, что различные маркеры, включая CA-125, белок придатка яичка человека-4 (HE-4), мезотелин, B7-H4, рецептор-ловушку-3 (DcR3) и спондин-2, не повышают вероятность выявления РЯ на ранних стадиях.

Определение стадии

Стадия и гистологическая степень опухоли оказывают огромное влияние на прогноз и выбор тактики лечения. РЯ классифицируется на 4 основные стадии (I-IV). С 1997 г. системы стадирования РЯ TNM и FIGO (Международная федерация акушерства и гинекологии) практически не изменились. Гистологическая степень (1, 2 или 3), определяемая с помощью патологического исследования, остается важным прогностическим фактором и используется для выбора терапии, прежде всего на ранних стадиях заболевания. За исключением женщин с опухолями I стадии, 1 степени, выживаемость которых после обширной лапаротомии превышает 95%, пациенткам со всеми другими стадиями заболевания следует рекомендовать участие в клинических исследованиях для получения первичной терапии и лечения рецидивов.

Стадию аденокарциномы брюшины определяют с использованием системы стадирования РЯ. Для карцином фаллопиевых труб также применяют системы TNM и FIGO.

Эпителиальный рак яичников

Недиагностированная опухоль в малом тазу

Первичное обследование пациентки с подозрительной опухолью в малом тазу, выявленной с помощью исследования живота/малого таза, и/или асцитом, вздутием брюшной стенки и/или наличием других симптомов (боли в животе или малом тазу, трудностей с приемом пищи, быстрого насыщения, дизурии) в отсутствие других очевидных источников злокачественных новообразований должно включать УЗИ и/или компьютерную томографию (КТ) живота и малого таза (после их физикального обследования) и соответствующие лабораторные исследования. Как правило, сначала проводят УЗИ, а КТ осуществляют для выявления метастазов. У пациенток с предположительной ранней стадией заболевания следует по возможности избегать тонкоигольной аспирации с целью предотвращения разрыва кисты и рассеивания злокачественных клеток по брюшной полости; однако тонкоигольная аспирация может быть необходимой у больных с объемным новообразованием, которым не показано хирургическое лечение. Следует исключить злокачественные опухоли других локализаций, в том числе рак кишечника, матки и поджелудочной железы, а также лимфому.

ПРБ и РФТ, как правило, диагностируют после операции (если отсутствует значительное вовлечение яичника) или предоперационно (при наличии результатов биопсии и у пациенток, ранее перенесших двустороннюю овариэктомию). Лечение этих злокачественных новообразований проводится так же, как и РЯ.

Прямых доказательств необходимости рентгенографии грудной клетки нет, однако это исследование рекомендуется включать в программу предоперационного обследования. Дополнительные исследования, в частности обследование гастроинтестинального тракта, рутинно проводить не следует, однако они могут потребоваться в отдельных клинических ситуациях.

Первичное лечение

Первичное лечение предполагаемого РЯ состоит из хирургического стадирования и циторедукции, после чего в большинстве случаев (но не всегда) следует системная химиотерапия (ХТ). Первичным вмешательством должна быть обширная лапаротомия с определением стадии, включающая тотальную абдоминальную гистерэктомию и двустороннюю сальпингоовариэктомию. Рекомендуется, чтобы операцию проводил опытный онкогинеколог. У молодых пациенток, желающих сохранить фертильность, при опухолях I стадии и/или низкого риска (например, инвазивных опухолях ранней стадии и низкой степени; новообразованиях с низким злокачественным потенциалом) допустимо проведение односторонней сальпингоовариэктомии (с сохранением матки и контралатерального яичника).

Обширное хирургическое стадирование необходимо для исключения скрытых

очагов высокой гистологической степени. При заболевании I стадии у некоторых пациенток при условии проведения операции опытным онкогинекологом для достижения хирургических целей могут быть использованы минимально инвазивные методики (пример – проведение профилактической овариэктомии).

Циторедуктивная операция является первичным методом лечения пациенток с опухолями II, III и IV клинической стадии. В целом нижеописанные вмешательства должны входить в хирургическое лечение пациенток с РЯ, РФТ и ПРБ с целью полного стадирования, достижения максимальной циторедукции (остаточной опухоли <1 см) и резекции всех видимых очагов.

• Следует приложить максимальные усилия для удаления всей макроскопической опухоли.

• После входа в брюшную полость должна быть проведена аспирация асцитической или перитонеальной лаважной жидкости с последующим цитологическим исследованием.

• При явном распространении опухоли за пределы яичника результаты цитологии не влияют на определение стадии и лечение.

• Должны быть проведены тотальная гистерэктомия и двусторонняя сальпингоовариэктомия.

• Инкапсулированную опухоль необходимо извлечь неповрежденной.

• Вовлеченный сальник должен быть удален полностью.

• Подозрительные и/или увеличенные лимфоузлы по возможности следует удалить.

• У пациенток с метастазами в лимфоузлах за пределами малого таза, имеющими размер ≤2 см (предположительно IIIB стадия), необходима двусторонняя резекция тазовых и парааортальных лимфоузлов.

У пациенток с поздними стадиями РЯ, подвергшихся полной резекции макроскопической опухоли, систематическая лимфаденэктомия увеличивает общую выживаемость. Больные с малообъемной остаточной опухолью после хирургической циторедукции, проведенной по поводу инвазивного эпителиального РЯ или рака брюшины, являются потенциальными кандидатами на внутрибрюшинную терапию. Интраперитонеальный катетер может быть установлен уже во время первичной операции.

Вмешательства, которые могут проводиться с целью оптимальной хирургической циторедукции (при любых стадиях):

• радикальная тазовая диссекция;
• резекция кишки;
• выскабливание диафрагмы и других перитонеальных поверхностей;
• спленэктомия;
• частичная гепатэктомия;
• холецистэктомия;
• частичная гастрэктомия или цистэктомия;
• уретеронеоцистостомия;
• дистальная панкреатэктомия.

Терапевтическая польза неоадъювантной ХТ с последующей циторедукцией остается неоднозначной. Этот подход может использоваться у пациенток с объемным новообразованием III-IV стадии, которым операция не показана. Перед началом терапии в этой группе больных необходимо подтвердить патологический диагноз (с помощью ТИА, биопсии или парацентеза).

Недавно завершилось рандомизированное исследование III фазы, в котором неоадъювантную химиотерапию с последующей операцией сравнивали с проведением только хирургического лечения у пациенток с РЯ, ПРБ и РФТ IIIC/IV стадий (I. Vergote et al., 2010). Средняя общая выживаемость между группами не различалась (29 vs 30 мес), однако у больных, получивших неоадъювантную терапию, было меньше осложнений. Это исследование подверглось критике вследствие того, что достигнутые в нем показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости были ниже, чем таковые в рандомизированных исследованиях, проведенных в США, в которых пациентки с поздними стадиями ПЯ подвергались хирургическому лечению с последующей внутривенной ХТ (общая выживаемость в среднем 50 мес) (D.K. Armstrong et al., 2006).

Пациенткам с РЯ II-IV стадии с остаточной опухолью, признанной нерезектабельной, показано завершение хирургического лечения после 3-6 циклов ХТ. В зависимости от результатов операции может быть проведена послеоперационная ХТ. Всем пациенткам с РЯ II-IV стадий и предположительно резектабельной остаточной опухолью рекомендована циторедуктивная операция.

Химиотерапия. Большинство пациенток с эпителиальным РЯ получают послеоперационную ХТ. В то же время пациенткам с опухолями IA и IB стадий, 1 степени показано наблюдение, так как выживаемость в этой группе после проведения только хирургического лечения превышает 90%. Если тактика наблюдения (без послеоперационной ХТ) используется у пациенток с опухолями IA и IB стадий, 2 степени, во всех случаях должно быть проведено хирургическое стадирование.

Стартовая первичная/адъювантная первичная ХТ может проводиться внутривенно (в/в) и внутрибрюшинно (в/б). При РЯ, ПРБ и РФТ используются одни и те же схемы ХТ.

На основании результатов рандомизированных контролированных исследований пациенткам с опухолями III стадии рекомендуется внутрибрюшинная ХТ. Больные с опухолями II стадии также могут получать ХТ в/б, хотя рандомизированные исследования в этой группе не проводились. В исследовании GOG 172 у женщин с опухолями III внутрибрюшинная ХТ цисплатином/паклитакселом увеличила выживаемость на 16 мес по сравнению со стандартной внутривенной ХТ (65,6 vs 49,7 мес; p=0,03). У пациенток, которым внутрибрюшинная ХТ не показана (например, из-за низкого функционального статуса), можно использовать комбинацию паклитаксел/карбоплатин в/в. Альтернативными схемами являются доцетаксел/карбоплатин и паклитаксел/цисплатин в/в. У пациенток с высоким риском нейропатии (например, при сахарном диабете) предпочтительной может быть комбинация доцетаксел/карбоплатин.

Количество циклов ХТ зависит от стадии заболевания. Пациенткам с поздними стадиями рака (II-IV) рекомендуется 6-8 циклов, при раке I стадии – 3-6 циклов.

Рекомендуемые схемы внутривенной ХТ:

• паклитаксел 175 мг/м² в/в, 3-часовая инфузия, затем карбоплатин, дозированный по показателю «площадь под фармакокинетической кривой» (AUC) 5-7,5, в/в, 1-часовая инфузия, в 1-й день (каждые 3 нед; 6 циклов);

• доцетаксел 60-75 мг/м² в/в, 1-часовая инфузия, затем карбоплатин AUC 5-6 в/в, 1-часовая инфузия, в 1-й день (каждые 3 нед, 6 циклов);

• паклитаксел в интенсивном режиме: 80 мг/м² в/в, 1-часовая инфузия, в 1-й, 8-й и 15-день + карбоплатин AUC 6 в/в, 1-часовая инфузия, в 1-й день (каждые 3 нед, 6 циклов).

Рекомендуемая схема внутрибрюшинной ХТ:

• паклитаксел 135 мг/м² в/в, непрерывная инфузия на протяжении 24 ч в 1-й день; цисплатин 75-100 мг/м² в/б во 2-й день после окончания инфузии паклитаксела; паклитаксел 60 мг/м² в/б в 8-й день (максимальная площадь поверхности тела – 2,0 м²) (каждые 3 нед, 6 циклов).

Приведенные схемы ХТ имеют разные профили токсичности. Схема с доцетакселом/карбоплатином ассоциируется с повышенным риском нейтропении, схема с внутривенным введением паклитаксела/карбоплатина – с сенсорной периферической нейропатией, схема с введением паклитаксела в интенсивном режиме – с более выраженной анемией. Схема с введением паклитаксела/цисплатина ассоциируется с лейкопенией, инфекциями, общей слабостью, нефротоксичностью, дискомфортом в животе и нейротоксичностью. В первых исследованиях по оценке эффективности вышеуказанных схем из-за токсичности только 42% женщин смогли полностью получить запланированные 6 циклов, однако по мере накопления опыта этот показатель в крупных онкоцентрах значительно улучшился. Снизить токсичность позволяет использование более низкой дозы цисплатина – 75 мг/м². Пациентки, которых планируется лечить по схемам с цисплатином в/в и паклитакселом в/б или в/в, до начала ХТ должны иметь нормальную почечную функцию и адекватный функциональный статус с учетом потенциальной токсичности; кроме того, у них не должно быть заболеваний, течение которых во время ХТ может значительно ухудшиться (например, нейропатии). Показаниями для прекращения внутривенной ХТ являются осложнения со стороны катетера, тошнота/рвота/дегидратация и боль в животе. Женщины, которые не могут полностью завершить курс внутрибрюшинной ХТ, должны получать ее внутривенно. Эффективной стратегией для снижения нефротоксичности является внутривенная гидратация перед и после внутрибрюшинной ХТ. После завершения ХТ и выписки пациенткам часто необходима внутривенная инфузионная терапия (5-7 дней) в амбулаторных условиях с целью профилактики или лечения дегидратации.

Схема с введением паклитаксела в интенсивном режиме (еженедельно) и карбоплатином увеличивала выживаемость без прогрессирования (28 vs 17 мес; p=0,0015) и 3-летнюю общую выживаемость (72 vs 65%; p=0,03) по сравнению со стандартной ХТ этими же препаратами (введение каждые 3 нед) (N. Katsumata et al., 2009). Однако дозоинтенсивная схема более токсична, и пациентки при ее использовании чаще прекращали лечение.

Согласно предварительным результатам исследования GOG 0218 назначение бевацизумаба в качестве стартовой и поддерживающей терапии в дополнение к комбинации карбоплатин/паклитаксел привело к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (14,1 vs 10,3 мес в группе лечения только карбоплатином/паклитакселом). Данные по общей выживаемости и качеству жизни пока не опубликованы. В исследовании III фазы ICON7 применение комбинации бевацизумаб/карбоплатин/паклитаксел также ассоциировалось с увеличением выживаемости без прогрессирования; наблюдение за больными продолжается.

До получения окончательных результатов исследований GOG 0218 и ICON7 рутинное добавление бевацизумаба к стартовой терапии карбоплатином/паклитакселом, а также применение этого препарата в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется.

Больные с низким функциональным статусом, сопутствующими заболеваниями, опухолью IV стадии, а также пациентки пожилого возраста часто не переносят внутрибрюшинное введение химиопрепаратов. В то же время схема внутрибрюшинной ХТ, примененная D.K. Armstrong и соавт. (2006), ассоциировалась с наиболее высоким показателем средней выживаемости (65,6 мес) среди оптимально прооперированных больных РЯ III стадии. У пациенток с ПРБ, РФП и ЗСМО также можно использовать внутрибрюшинную ХТ. Преимущества комбинированного внутрибрюшинного и внутривенного назначения химиопрепаратов необходимо разъяснять всем больным РЯ, ПРБ, РФП и ЗСМО.

Результаты рандомизированных исследований III фазы, в которых изучалась высокодозовая ХТ карбоплатином и паклитакселом с консолидацией высокими дозами мелфалана, не показали увеличение общей выживаемости по сравнению со стандартной ХТ, поэтому схемы лечения с интенсификацией доз химиопрепаратов в настоящее время не рекомендуются.

На сегодня нет доказательств целесообразности проведения более чем 6-8 циклов первичной ХТ. Допустимо проведение 3-6 циклов ХТ с последующей заключительной операцией, а затем послеоперационной ХТ.

Поддерживающая терапия у пациенток, достигших полной клинической ремиссии после 6-8 циклов ХТ, изучалась в исследовании GOG 178. После завершения первичной ХТ пациенток рандомизировали для продолжения терапии паклитакселом (175 мг/м² каждые 4 нед, 12 циклов) на протяжении 3 или 12 мес. Результаты исследования показали более высокую выживаемость без прогрессирования в группе больных, получавших терапию в течение 12 мес.

Практически все химиопрепараты обладают потенциалом лекарственного взаимодействия как во время, так и после инфузии. К препаратам, применяющимся в онкологинекологии и чаще всего вызывающим побочные реакции, относятся карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, липосомальный доксорубицин, оксалиплатин и паклитаксел. Неблагоприятные реакции могут проявляться как при внутривенном, так и при внутрибрюшинном введении данных лекарственных средств. Большинство побочных эффектов представляют собой легкие инфузионные реакции со стороны кожи, кардиоваскулярной и дыхательной систем, однако возможны и тяжелые аллергические реакции (жизнеугрожающая анафилаксия).

Продолжение на стр. 24.

Рак яичников, включая рак фаллопиевых труб и первичный рак брюшины

Клинико-практическое руководство NCCN, 2011 г.

Продолжение. Начало на стр. 22.

Инфузионные реакции чаще всего отмечаются при введении паклитаксела и липосомального доксорубицина. Аллергические реакции (истинная лекарственная аллергия) более характерны для платиносодержащих препаратов (карбоплатина, цисплатина и оксалиплатина).

У пациенток с аллергическими реакциями следует использовать протоколы десенситизации, которую из соображений безопасности рекомендуется проводить в отделениях интенсивной терапии. Десенситизировать можно практически всех больных (около 90%). У пациенток с тяжелыми жизнеугрожающими реакциями повторное применение вызвавшего их препарата недопустимо. При подозрении на легкую аллергическую реакцию препарат можно назначать повторно, при этом должна быть проведена десенситизация даже в случае разрешения симптомов. Десенситизацию осуществляют перед каждой инфузией препарата, на который раньше наблюдалась аллергия.

Лучевая терапия

У пациенток с небольшими опухолями III стадии тотальное облучение живота в качестве первичной или консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) уже не используется. В целом тотальное облучение живота очень редко применяется в учреждениях NCCN, поэтому в руководстве по РЯ за 2011 г. этот метод не рассматривается. Паллиативная локальная ЛТ может применяться с целью контроля симптомов у пациенток с рецидивом. Частым осложнением ЛТ является стеноз влагалища, который может отрицательно влиять на половую функцию. Для профилактики и лечения стеноза влагалища используются вагинальные дилататоры. Эти устройства могут применяться через 2-4 нед после окончания ЛТ и неопределенно долго.

Рекомендации после первичной терапии

После первичного лечения (например, после 6 циклов ХТ) пациенток необходимо повторно обследовать. При отсутствии признаков прогрессирования рака (т. е. в случае полной клинической ремиссии) дальнейшее ведение может состоять из периодического наблюдения; другие стратегии обсуждаются ниже. У пациенток с частичной ремиссией или прогрессированием во время первичной терапии может использоваться 2-я линия терапии (см. «Рецидив заболевания»).

Варианты ведения пациенток с опухолями поздних стадий (II-IV), которые после 1-й линии терапии достигли полной клинической ремиссии, включают только наблюдение, участие в клиническом исследовании либо назначение дополнительной ХТ (паклитаксела, предпочтительно в рамках контролированного клинического исследования). Паклитаксел следует применять по схеме 135-175 мг/м^2 каждые 4 нед, 12 циклов. Полная клиническая ремиссия определяется как отсутствие объективных признаков заболевания (т. е. отрицательные результаты физикального обследования, отрицательные уровни СА-125 и отрицательная КТ с лимфоузлами <1 см).

Рекомендации по наблюдению

После завершения первичной операции и ХТ у пациенток с любыми стадиями РЯ, ПРБ и РФТ стандартной рекомендацией является наблюдение. По клиническим показаниям могут проводиться КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография грудной клетки, живота и таза, а также рентгенография грудной клетки. При исходно повышенных уровнях СА-125 этот и другие опухолевые маркеры рекомендуется определять при каждом очередном обследовании.

На сегодня получены предварительные результаты европейского многоцентрового исследования по оценке применения СА-125 для мониторинга пациенток с РЯ после первичной терапии. Данные указывают, что раннее лечение рецидивов (на основании обнаруживаемых уровней СА-125 у бессимптомных больных) не ассоциируется с увеличением выживаемости и приводит к снижению качества жизни.

Ведение повышения уровня СА-125. Для пациенток с полной клинической ремиссией, у которых во время наблюдения выявлено повышение уровня СА-125 при отсутствии других признаков и симптомов рецидива заболевания, а последующее обследование предоставило отрицательные результаты физикального обследования и КТ грудной клетки, живота и таза, четких рекомендаций не разработано. Пациенток, ранее не подвергавшихся ХТ, следует вести как больных с впервые диагностированным заболеванием, включая проведение соответствующих визуализирующих исследований и хирургического лечения (см. выше).

После повышения уровня СА-125 до клинического рецидива проходит в среднем 3-6 мес. На сегодня нет единого мнения о том, в какой момент времени следует начинать лечение рецидива у пациенток, ранее получавших ХТ. Определенная часть больных, у которых заболевание прогрессировало после платиносодержащей ХТ, отвечает на тамоксифен и другие гормонально активные препараты, поэтому они часто назначаются пациенткам с повышением уровня СА-125 как единственным проявлением прогрессирования. Таким образом, указанные лекарственные средства, а также другие стратегии лечения рецидива (см. «Возможные подходы к лечению рецидива») можно использовать в данной клинической ситуации. В качестве альтернативы следует рассмотреть включение в клиническое исследование или отсрочивание терапии (т. е. наблюдение) до появления клинических симптомов.

Рецидив заболевания

Неблагоприятный прогноз имеют следующие категории больных:

- пациентки с прогрессированием заболевания после последовательного применения двух различных схем ХТ, что не сопровождалось каким-либо стойким клиническим эффектом (рефрактерные);
- больные, заболевание которых рецидивировало менее чем через 6 мес (платинорезистентные).

Прогрессирование, как правило, определяют с использованием критериев RECIST (уменьшение опухоли в диаметре на 20%). Так как пациентки с прогрессированием заболевания резистентны к индукционной ХТ, лечение соединениями платины и паклитакселом обычно не рекомендуется. В то же время у части больных ответ может быть получен с помощью изменения схемы назначения паклитаксела. Перед назначением любого препарата с целью лечения рецидива необходимо удостовериться, что пациентка сможет его перенести (в частности, в зависимости от метаболизма препарата следует оценить функцию почек и/или печени). Выбор послеоперационной ХТ должен основываться на клинической оценке.

Вариантами для платинорезистентных больных, а также для пациенток с опухолями II-IV стадий, показавших частичный ответ, являются лечение рецидива, участие в клиническом исследовании и наблюдение. Пациентки, у которых рецидив произошел через 6 мес и более после первичной ХТ, считаются платиночувствительными. Предпочтительным лечением первого рецидива является комбинированная ХТ на основе платиносодержащего соединения. Возможные схемы обсуждаются далее (см. «Возможные подходы к лечению рецидива»).

Пациентки с РЯ для лечения рецидивов часто нуждаются в повторных курсах ХТ. Особое внимание следует уделять больным, которые получают несколько курсов ХТ без перерыва, так как лечение в таком режиме сопровождается значительной токсичностью, и пациентки могут не переносить дозы, используемые для 1-й линии терапии рецидива. Поэтому дозу химиопрепарата перед каждым курсом следует выбирать на основании клинической оценки.

Больным, заболевание которых прогрессировало после длительного безрецидивного интервала (6 мес и более), можно проводить повторную циторедуктивную операцию. Недавно проведенный метаанализ показал, что в случае достижения полной циторедукции выживаемость увеличивается.

Возможные подходы к лечению рецидива. В настоящее время нет единого препарата, который можно было бы рекомендовать в качестве терапии выбора для лечения рецидива РЯ. Однако некоторые препараты, по мнению экспертов, являются более предпочтительными (в основном благодаря меньшей токсичности и/или несколько более высокой эффективности).

При платиночувствительном рецидиве рекомендуется комбинированная ХТ на основе соединения платины. Предпочтительными комбинациями являются карбоплатин/паклитаксел, карбоплатин/еженедельно пактитаксел, карбоплатин/доцетаксел, карбоплатин/гемцитабин и карбоплатин/липосомальный доксорубицин (эти комбинации увеличивают выживаемость без прогрессирования), а также цисплатин/гемцитабин.

В случае платинорезистентного рецидива предпочтительно использовать препарат, не относящийся к соединениям платины, в монотерапии (например, доцетаксел, пероральный этопозид, гемцитабин, липосомальный доксорубицин, топотекан, еженедельно паклитаксел). Активность следующих препаратов можно считать сопоставимой: топотекан – 20%, гемцитабин – 19%, винорельбин – 20%, липосомальный доксорубицин – 26%, пероральный этопозид – 27%. У платинорезистентных больных активность доцетаксела составляет 22%, паклитаксела, назначаемого еженедельно, – 21%, пеметрекседа – 21%.

При платиночувствительном заболевании у пациенток, не переносящих комбинированную терапию, предпочтительными препаратами для назначения в монотерапии являются карбоплатин и цисплатин.

К другим потенциально активным препаратам относятся алтретамин, капецитабин, циклофосфамид, ифосфамид, иринотекан, мелфалан, оксалиплатин, альбуминсвязанный паклитаксел в наночастицах (наб-паклитаксел) и винорельбин. Общая частота ответа на наб-паклитаксел составляет 64%, алтретамин – 14%, ифосфамид – 12%; тем не менее данных относительно эффективности этих препаратов у больных, рефрактерных к паклитакселу, недостаточно. Бевацизумаб обеспечивает частоту ответа 21% как у платиночувствительных, так и у платинорезистентных пациенток, однако он может вызывать артериальный тромбоз и перфорацию кишечника. В настоящее время проводится ряд исследований (OCEANS, AURELIA и др.) по оценке комбинированной терапии с включением бевацизумаба при рецидиве РЯ.

У соответствующих больных могут использоваться таксаны (включая доцетаксел и паклитаксел) и платиносодержащие препараты (в том числе цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин). Капецитабин проявляет активность у пациенток, резистентных к препаратам платины и таксанам. Можно использовать и другие алкилирующие соединения, включая циклофосфамид и мелфалан. Кроме того, у пациенток, которые не отвечают на цитотоксическую терапию или не переносят ее, альтернативной остается гормональная терапия тамоксифеном и другими

препаратами (включая анастрозол, летрозол, лейпролида ацетат и мегестрола ацетат).

Недавно было установлено, что у некоторых больных с рефрактерным к ХТ РЯ, особенно при платиночувствительном заболевании, проявляет активность олапариб (AZD2281) – ингибитор PARP (поли-АФД-рибозилполимеразы), причем частота ответа выше у пациенток с мутациями BRCA1 и BRCA2 и ниже у больных, резистентных или рефрактерных к соединениям платины. В настоящее время олапариб не одобрен FDA для назначения при этом показании и применяется только в рамках клинических исследований.

Локализированная ЛТ является эффективным методом паллиативной терапии при условии, что источники радиации размещены в соответствии с симптоматическими очагами заболевания.

Определение химиочувствительности in vitro для выбора схемы ХТ у пациенток с рецидивом РЯ в настоящее время не рекомендуется из-за отсутствия доказательств эффективности такого подхода.

Независимо от изначально выбранной схемы после 2-4 циклов ХТ (в зависимости от химиопрепарата) необходимо определить, приносит ли она пользу пациентке. В случае первичного прогрессирования опухоли после последовательного применения двух схем ХТ без признаков клинической пользы вероятность эффективности дальнейшего лечения ниже. Принятие решения относительно поддерживающего ухода, назначения дополнительной терапии или участия в клиническом исследовании должно быть максимально индивидуализировано.

Пограничный эпителиальный РЯ

Диагностика

Пограничный эпителиальный РЯ, также известный как эпителиальный РЯ с низким злокачественным потенциалом (НЗП), или пограничный РЯ, представляет собой первичную эпителиальную опухоль яичников с цитологическими признаками, указывающими на злокачественность, но без явной инвазии и с клинически индолентным течением и хорошим прогнозом. Пятилетняя выживаемость превышает 80%. Характерной патологической особенностью типичного эпителиального РЯ является наличие перитонеальных имплантатов (метастазов), которые микро- и/или макроскопически инвазируют брюшину. Пограничный РЯ визуально похож на карциноматоз брюшины, однако микроскопическое исследование не выявляет явной инвазии опухолевых узлов; инвазивные имплантаты, обнаруживаемые в очень редких случаях, имеют признаки очагов с НЗП.

По мнению некоторых исследователей, выявление инвазивных имплантатов на поверхностях брюшины у больных РЯ с НЗП означает менее благоприятный прогноз; поэтому у таких пациенток может применяться то же лечение, что и при эпителиальном РЯ (в частности, послеоперационная ХТ).

В отличие от больных с явными инвазивными карциномами яичников женщины с пограничным РЯ обычно моложе, и заболевание у них часто выявляется на I стадии. У пациенток, не имеющих микроскопически верифицированных инвазивных имплантатов, польза от проведения послеоперационной ХТ не доказана.

Лечение

Тактика лечения пограничного РЯ зависит от гистологических и клинических особенностей, возраста пациентки и стадии заболевания на момент установления диагноза. Больных должен обследовать онкогинеколог. Пациенткам с пограничным РЯ, желающим сохранить фертильность, одновременно с полным хирургическим стадированием может проводиться односторонняя сальпингоовариэктомия. Если же пациентка не стремится к сохранению фертильности, рекомендуется стандартное оперативное вмешательство при РЯ с соответствующим хирургическим стадированием.

Для пациенток с верифицированной опухолью с НЗП, у которых на момент первичной лапаротомии стадия заболевания была определена не полностью, дальнейшей тактикой может быть завершение хирургического стадирования или наблюдение (в зависимости от наличия остаточной опухоли).

Наблюдение

Рекомендации по дальнейшему ведению пациенток, подвергшихся полному хирургическому стадированию, зависят от наличия или отсутствия инвазивных имплантатов. Пациенток с инвазивными имплантатами рекомендуется наблюдать; в качестве альтернативы возможно такое же лечение, как и при эпителиальном РЯ. В случае отсутствия инвазивных имплантатов показано только наблюдение.

Пациенток, прооперированных с сохранением фертильности, необходимо периодически обследовать с помощью УЗИ; после достижения репродуктивных целей им рекомендуется завершающая операция.

При клиническом рецидиве следует провести хирургическое обследование с удалением опухоли. Пациенток, которые на этот момент имеют инвазивное заболевание, следует вести так же, как и больных эпителиальным РЯ; пациенток без инвазивных имплантатов рекомендуется наблюдать или включать в клинические исследования.

Опухоли яичников с редкой гистопатологией (ОЯРГ)

К редко встречающимся гистопатологическим типам новообразований относятся злокачественные герминоклеточные опухоли, карциносаркома (ЗСМО) и стромальные опухоли зародышевого шнура. Эти опухоли составляют около 5% всех случаев РЯ и по своим биологическим особенностям и тактике лечения значительно отличаются от эпителиального РЯ. В отличие от последнего данные новообразования часто диагностируются на ранней стадии и могут быть ограничены одним яичником. По этой причине у многих пациенток с ОЯРГ возможно хирургическое вмешательство с сохранением фертильности. В большинстве случаев диагноз ОЯРГ устанавливается после операции.

Обследование

Пациентки с ОЯРГ могут поступать в специализированные учреждения с диагнозом РЯ или опухоли малого таза неизвестной гистологической структуры. Объем обследования таких больных такой же, как и при РЯ. По клиническим показаниям могут определяться опухолевые маркеры (включая СА-125, ингибин и альфа-фетопротеин – α-ФП) и бета-хорионический гонадотропин человека – β-ХГЧ).

У пациенток, желающих сохранить фертильность, необходимо интраоперационное гистологическое исследование замороженных срезов. Операция с сохранением фертильности возможна, если результаты покажут наличие злокачественной герминоклеточной опухоли, РЯ с НЗП, эпителиального РЯ или стромальной опухоли I стадии. При нежелании больной сохранять фертильность, при верификации эпителиального РЯ или стромальной опухоли II-IV стадий либо ЗСМО показано полное хирургическое стадирование как в случае эпителиального РЯ.

Злокачественные герминоклеточные опухоли

У пациенток, которым планируется назначение блеомицина, в дополнение к вышеуказанному обследованию следует оценить легочную функцию. Женщинам моложе 35 лет с опухолью малого таза показано определения уровня α-ФП. Пациенткам, желающим сохранить фертильность, должна быть выполнена соответствующая операция. В остальных случаях рекомендуется полное хирургическое стадирование. После его завершения пациенткам с дисгерминомой или незрелой тератомой I стадии показано наблюдение. Если у больных с данными новообразованиями хирургическая стадия определена не полностью, возможными стратегиями являются завершение хирургического стадирования или наблюдение (при дисгерминоме I клинической стадии или незрелой тератоме I клинической стадии, 1 гистологической степени). В дальнейшем при отсутствии признаков заболевания показано наблюдение; при их наличии тактика лечения зависит от результатов операции.

Послеоперационная ХТ, состоящая из 3-4 циклов блеомицина/этопозида/платины (BEP), показана при выявлении:

- эмбриональной или эндодермальной синусовой опухоли;
- дисгерминомы II-IV стадии;
- незрелой тератомы I стадии, 2-3 степени или II-IV стадии.

У некоторых пациенток с дисгерминомой IB-III стадии, у которых приоритетом является минимизация токсичности, можно использовать 3 курса этопозида/карбоплатина (карбоплатин 400 мг/м², или AUC 5-6, в 1-й день + этопозид 120 мг/м² в 1-3-й день каждые 4 нед, 3 курса).

Пациенток с полным клиническим ответом на ХТ следует подвергать клиническому обследованию каждые 2-4 мес с определением уровней α-ФП и β-ХГЧ (если они были исходно повышены) на протяжении 2 лет. При отклонении маркеров или явных признаках рецидива возможно проведение высокодозовой или дополнительной ХТ. Таких пациенток рекомендуется направлять в высокоспециализированные центры для осуществления потенциально излечивающей операции. Больным с радиографическими признаками остаточной опухоли, но нормальными уровнями α-ФП и β-ХГЧ показана хирургическая резекция; альтернативой является наблюдение. Дальнейшая тактика зависит от того, что собой представляет удаленная ткань: остаточную опухоль, доброкачественную тератому или некротическую ткань. Пациенткам, у которых после 1-й линии ХТ сохраняются повышенные уровни α-ФП и/или β-ХГЧ, рекомендуется ХТ по схеме TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) или высокодозовая ХТ с поддержкой стволовыми клетками.

У пациенток с рецидивом или остаточной опухолью после нескольких курсов ХТ, у которых отсутствуют возможности излечения, возможны проведение ХТ по схемам TIP, VAC (винкристин/дактиномицин/циклофосфамид), VeIP (винбластин/ифосфамид/цисплатин), цисплатин/этопозид, доцетаксел/карбоплатин, паклитаксел/карбоплатин, паклитаксел/гемцитабин, паклитаксел/ифосфамид, назначение доцетаксела или паклитаксела в монотерапии, высокодозовая ХТ или поддерживающий уход. Лечение рекомендуется проводить в специализированных онкоцентрах.

Стромальные опухоли зародышевого шнура

К злокачественным стромальным новообразованиям относятся гранулезоклеточные опухоли (встречаются чаще всего), гранулезотекальные опухоли и опухоли из клеток Сертоли-Лейдига; прогноз при данных неоплазиях, как правило, благоприятный. При опухолях IA-C стадии и желании пациентки сохранить фертильность показана щадящая операция с полным стадированием. При опухолях I стадии низкого риска дальнейшая тактика состоит из наблюдения; при опухолях I стадии высокого риска (разрыв опухоли, IC стадия, низкодифференцированная опухоль, опухоль размером >10-15 см) рекомендуется наблюдение, ЛТ либо ХТ на основе соединения платины. При исходно повышенных уровнях ингибина этот маркер необходимо периодически определять во время наблюдения.

У пациенток с опухолями II-IV стадии возможные варианты ведения включают ЛТ (при ограниченном процессе) и ХТ на основе соединения платины (предпочтительные схемы – BEP или паклитаксел/карбоплатин). В случае рецидива таким больным рекомендуется участие в клиническом исследовании или терапия рецидива (см. «Возможные подходы к лечению рецидива»). У пациенток с рецидивом гранулезоклеточной опухоли может использоваться бевацизумаб. В определенных случаях может быть проведена повторная циторедуктивная операция.

Карциносаркома (злокачественная смешанная мюллеровская опухоль)

ЗСМО – редкий тип опухолей с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время многие патологи считают ЗСМО вариантом низкодифференцированного эпителиального РЯ с высоким риском прогрессирования. После полного хирургического стадирования пациентки с карциносаркомой II-IV должны получать послеоперационную ХТ; при опухолях I стадии послеоперационная ХТ носит рекомендательный характер. Оптимальная схема ХТ не определена; чаще всего применялись схемы на основе ифосфамида. Пациенток с ЗСМО II-IV стадии можно вести так же, как и больных эпителиальным РЯ, в частности применять вышеописанные схемы внутрибрюшинной ХТ.

Руководство печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.
Полный текст руководства на www.nccn.org.

Перевод с англ. ***Алексея Терещенко***