

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-201-215

Цитирование: Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 201–215.

РАК ЯИЧНИКОВ, ПЕРВИЧНЫЙ РАК БРЮШИНЫ И РАК МАТОЧНЫХ ТРУБ

Коллектив авторов: Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндин С.А., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В.

Ключевые слова: рак яичников, CA125, АФП, β-ХГЧ, циторедукция, мутации генов BRCA1/2, химиотерапия, рецидив

Клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и рака маточных труб аналогичны таковым при раке яичников (РЯ), в связи с этим все три нозологические формы рассматриваются совместно в одном разделе.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Таблица 1. Система стадирования рака яичников по TNM (8-е издание, 2016 г.) и FIGO (2014 г.).

TNM	FIGO	
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
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
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 маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза

TNM	FIGO	
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
	IIIA1 (ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РЯ устанавливается на основании гистологического исследования материала, полученного во время операции или при биопсии на дооперационном этапе. При невозможности выполнения на первом этапе оперативного вмешательства или биопсии лечение начинается с предоперационной ХТ, в этом случае диагноз может быть установлен на основании данных цитологического исследования, уровня СА125, клинической картины и отсутствия данных за первичную опухоль других локализаций.

К злокачественным эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы (классификация ВОЗ, 5-е издание, 2020 г.):

- серозная карцинома;
 - низкой степени злокачественности (*low grade*);
 - высокой степени злокачественности (*high grade*);
- эндометриоидная карцинома;
 - серо-муцинозная карцинома;
- муцинозная карцинома;
- светлоклеточная карцинома;
- злокачественная опухоль Бреннера;
- недифференцированная карцинома;
- смешанная эпителиальная карцинома.

Классификацией ВОЗ предусматривается разделение серозного гистологического подтипа на две степени злокачественности — низкую (*low grade*) и высокую (*high grade*), в то время как для оценки эндометриоидных и муцинозных опухолей следует использовать трехуровневую морфологическую систему оценки степени злокачественности (опухоли низкой, умеренной и высокой степени злокачественности), однако для клинического применения рекомендовано использование двухуровневой системы градации, как для серозного подтипа рака яичников. При эндометриоидной и муцинозной аденокарциноме низкая и умеренная степени злокачественности относятся к *low grade*, а высокая степень злокачественности — к *high grade*.

Степень злокачественности опухоли обязательно должна быть отражена в патоморфологическом заключении, так как это может иметь значение для определения тактики лечения.

Объем обследования, необходимый для установления диагноза:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- определение концентрации СА125 в плазме крови;
- для женщин моложе 40 лет: определение концентрации в плазме крови АФП, β -ХГЧ и ЛДГ для исключения герминогенных опухолей, а также ингибина — для исключения стромальных опухолей;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, шейно-надключичных, паховых областей и забрюшинного пространства, вен нижних конечностей по показаниям;
- рентгенография органов грудной клетки и/или КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием;
- ЭГДС;
- колоноскопия;
- КТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием и/или МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием и/или ПЭТ-КТ (данный метод не следует использовать для оценки эффективности ХТ и в процессе наблюдения, рекомендуется только для оценки степени распространенности опухолевого процесса при решении и вопроса о его резектабельности);
- для женщин старше 40 лет: маммография для исключения рака молочной железы с метастазами в яичниках;
- определение концентрации HE4 в плазме крови и определение индекса ROMA при отсутствии морфологической верификации диагноза;
- определение РЭА и СА19-9 в крови при подозрении на муцинозную карциному;
- диагностическая лапароскопия может выполняться для оценки резектабельности опухолевого процесса в сомнительных случаях.

При многоцикловом лечении необходимые показатели для мониторинга определяются перед каждым курсом ХТ, перечень и сроки их выполнения подробно описаны в главе по общим принципам проведения противоопухолевой терапии (пункт 2.6).

Всем больным с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности показано определение патогенных мутаций генов BRCA1/2 в образце крови и/или опухоли методом ПЦР для поиска типичных наследственных мутаций. При отрицательном результате данного метода рекомендуется выполнение таргетного секвенирования опухолевого образца для выявления редких герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2. У пациентов с герминальными мутациями желательно проведение последующего генетического консультирования для определения необходимости ДНК-диагностики кровных родственников.

При возможности выполнения тестирования на выявление дефицита системы репарации путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRD), который включает в себя тестирование на определение патогенных мутаций в генах BRCA1/2 и тест на геномную нестабильность, отдельный анализ на определение мутаций в генах BRCA проводить нецелесообразно. Определение HRD статуса проводится на образце опухолевой ткани.

При эндометриоидных и светлоклеточных опухолях яичников целесообразно определение в опухолевом образце MSI/MMR методом ИГХ для определения показаний к иммунотерапии¹.

Выполнение комплексного геномного профилирования не рекомендуется в связи с крайне низкой вероятностью обнаружения терапевтически значимых мутаций. Окончательное стадирование по TNM и FIGO осуществляется после лапаротомии (табл. 1).

3. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ, РАКА БРЮШИНЫ И РАКА МАТОЧНЫХ ТРУБ

3.1. Хирургическое лечение и хирургическое стадирование

Лечение всех стадий РЯ целесообразно начинать с выполнения циторедуктивной операции. Главной задачей хирурга, оперирующего РЯ, является выполнение полной или оптимальной первичной циторедуктивной операции. Циторедуктивная операция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка и выявленных при ревизии опухолевых очагов. Полная циторедукция подразумевает удаление всех видимых проявлений опухолевого процесса и означает отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли. Оптимальная циторедукция допускает наличие остаточных опухолевых узлов, размеры каждого из которых ≤ 10 мм. При неоптимальной циторедукции размеры хотя бы одного из макроскопически определяемых остаточных опухолевых очагов > 10 мм в диаметре.

Выполнение лимфаденэктомии у больных III–IV стадиями целесообразно при полной или оптимальной циторедукции в случае подозрения на метастатическое поражение лимфоузлов по данным предоперационного обследования или интраоперационной ревизии. Удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запиратель-

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

ные, преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные, крестцовые лимфоузлы до уровня почечных сосудов.

Протокол операции должен содержать информацию об остаточной опухоли (размеры, количество очагов, локализация).

При визуальной картине I–II стадий обязательно выполнение процедур хирургического стадирования:

- выполняют срединную лапаротомию с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и малого таза и адекватного доступа к большому сальнику;
- при отсутствии морфологической верификации диагноза во время операции следует проводить срочное морфологическое исследование;
- при обнаружении асцита жидкость аспирируют для цитологического исследования; при отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины, в том числе с куполов диафрагмы, латеральных каналов и малого таза;
- проводят тщательную ревизию всех отделов брюшной полости, в том числе поддиафрагмального пространства, большого и малого сальника, тонкой и толстой кишок и их брыжеек, париетальной и висцеральной брюшины, а также забрюшинного пространства, все подозрительные участки подвергают биопсии; должна быть осмотрена вся поверхность брюшины; спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен;
- в отсутствие диссеминации по данным ревизии выполняют биопсию брюшины прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, стенок малого таза, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы;
- выполняют тотальную тазовую и поясничную лимфаденэктомию до уровня почечных сосудов;
- удаляют большой сальник на уровне большой кривизны желудка;
- удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и при подозрении на его поражение.
- при муцинозном раке яичников I–II стадий и при отсутствии увеличенных региональных лимфатических узлов от выполнения лимфодиссекции можно отказаться.

Органосохраняющее хирургическое вмешательство (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, тазовая и поясничная лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) в виде исключения возможно у молодых больных, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных серозной, эндометриоидной или муцинозной карциномах IA и IC1 стадий при возможности тщательного диспансерного наблюдения и доказанном отсутствии наследственного характера заболевания. При эндометриоидном гистологическом варианте в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия. Лекарственное лечение после органосохраняющего лечения проводится по тем же показаниям, как и после стандартного объема хирургического вмешательства.

При I–II стадиях в случае невыполнения процедур стадирования во время первой операции рекомендуется выполнение повторной операции с целью стадирования.

Малоинвазивные хирургические вмешательства, в частности лапароскопические, могут быть использованы только для верификации диагноза, определения стадии или для прогнозирования объема циторедуктивной операции.

3.2. Лекарственное лечение

3.2.1. Адъювантная и лечебная химиотерапия

Решение вопроса о проведении ХТ после операции основывается на информации о стадии процесса, морфологическом варианте опухоли и степени злокачественности (табл. 2). ХТ желательно начинать не позднее 25 дня после операции, поскольку отсрочка начала ХТ позднее 25 дня приводит к ухудшению прогноза заболевания.

Таблица 2. Алгоритм назначения химиотерапии в зависимости от стадии и морфологических особенностей опухоли.

Стадия и морфологические особенности опухоли	Вариант лечения
IA и IB стадии в сочетании с несветлоклеточным гистологическим типом и низкой степенью злокачественности	Адъювантная ХТ не показана
IA и IB стадии в сочетании со светлоклеточным гистологическим типом или высокой степенью злокачественности	4–6 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ
IA и IB стадии при отсутствии процедур полного хирургического стадирования	6 циклов адъювантной платиносодержащей ХТ или повторное оперативное вмешательство с полным хирургическим стадированием с последующей ХТ по показаниям
IC–IV стадии вне зависимости от гистологического типа опухоли	6 циклов лечебной платиносодержащей ХТ

При невозможности выполнения на первом этапе хирургического вмешательства (неудовлетворительное общее состояние вследствие значительного распространения опухолевого процесса, серьезная сопутствующая патология) следует начинать лечение с ХТ с последующей промежуточной циторедуктивной операцией в максимально короткие сроки (после 2–3 циклов ХТ). После операции проводятся дополнительно 3–4 цикла ХТ по той же схеме вне зависимости от выраженности лечебного патоморфоза. В случае прогрессирования в процессе предоперационной ХТ возможен отказ от выполнения интервальной циторедукции и назначение ХТ II линии.

Использование внутрибрюшинной гипертермической химиоперфузии (HIPEC) не рекомендуется в рутинной клинической практике.

В табл. 3 представлены рекомендуемые режимы адъювантной и лечебной (I линии) ХТ.

При прогрессировании на фоне ХТ I линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (табл. 4). Во всех других случаях, в том числе при неполном эффекте и наличии остаточной опухоли, целесообразно завершить лечение после 6 (максимум — 8) циклов ХТ и перейти к динамическому

наблюдению или поддерживающей терапии до появления признаков прогрессирования заболевания.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии первичного рака яичников.

Показания	Режим химиотерапии
1) IA и IB стадии при наличии факторов высокого риска рецидива болезни (высокая степень злокачественности, светлоклеточный гистологический тип, отсутствие полного хирургического стадирования) 2) IC–IV стадии	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
	Паклитаксел 60 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин AUC2 в/в еженедельно (18 введений) ²
	Паклитаксел 135 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² внутривенно во 2-й день + паклитаксел 60 мг/м ² внутривенно в 8-й день каждые 3 нед. (допустима замена цисплатина на карбоплатин AUC6 внутривенно во 2-й день) ³
	Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ⁴
	Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ⁴

¹ У больных с III–IV стадиями и отсутствием мутаций BRCA1/2 к ХТ может быть добавлен бевацизумаб в следующих случаях: 1) при наличии резидуальных опухолевых узлов > 10 мм; 2) при невозможности выполнения циторедуктивной операции (в данный момент и в перспективе); 3) при IV стадии. Не следует использовать бевацизумаб при проведении предоперационной ХТ. Введение бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.) может быть начато с первого или второго курса ХТ и продолжено после ее завершения до общего количества 18–22 введения (или до прогрессирования, если оно наступит раньше).

² Предпочтительный режим для пациенток в возрасте ≥ 70 лет.

³ Внутривенная ХТ используется при II–IV стадии после выполнения первичной циторедуктивной операции в оптимальном объеме (т.е. при максимальном размере остаточных опухолевых узлов ≤ 10 мм) и требует предварительной имплантации внутривенного порта.

⁴ Альтернативный режим при невозможности назначения таксанов.

3.2.2. Поддерживающая терапия после химиотерапии I линии

Назначение поддерживающей терапии основывается на данных о мутации BRCA1/2 и/или нарушений в системе HRD. Выбор поддерживающей терапии в зависимости от вышеуказанных характеристик см. в табл. 4.

3.2.2.1. Бевацизумаб

При назначении бевацизумаба в сочетании с ХТ возможно его продолжение в качестве поддерживающего лечения в дозах 7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общего количества 18–22 введений (или до прогрессирования, если оно наступит раньше). Если в процессе ХТ I линии в сочетании с бевацизумабом у больной была выявлена мутация

генов BRCA1/2, рекомендовано перевести больную на поддерживающее лечение олапарибом, отменив бевацизумаб.

При выявлении позитивного HRD статуса за счет наличия признаков геномной нестабильности при отсутствии патогенных мутаций в генах BRCA1/2 возможно продолжение поддерживающей терапии бевацизумабом 18–22 введения в сочетании с олапарибом в течение 2-х лет. Целесообразность применения бевацизумаба в данном контексте неизвестна, но может приводить к повышению частоты развития нежелательных явлений. Режим дозирования олапариба — см. пункт 3.2.2.2.

3.2.2.2. Олапариб

Пациенткам с серозным/эндометриоидным РЯ высокой степени злокачественности III–IV стадий рекомендовано назначение поддерживающей терапии олапарибом при соблюдении всех следующих условий:

- наличие герминальной или соматической мутаций в генах BRCA1/2;
- противоопухолевый ответ (полный или частичный) на комбинированное лечение, включающее циторедуктивную операцию любого объема и/или платиносодержащую ХТ I линии;
- при HRD позитивном статусе, обусловленном признаками геномной нестабильности без мутаций BRCA1/2, в комбинации с поддерживающей терапией бевацизумабом¹.

Поддерживающая терапия олапарибом (в таблетках) проводится в дозе 300 мг × 2 раза в сутки внутрь в течение 2 лет или до прогрессирования (если последнее наступит раньше) или непереносимой токсичности. При сохранении остаточных признаков болезни и частичного ответа через 2 года после начала терапии олапарибом лечение может быть продолжено на период свыше 2 лет, если, по мнению врача, это может принести пользу пациентке. Желательно начать поддерживающую терапию олапарибом в течение 8 нед. после окончания ХТ.

3.2.2.3. Гормонотерапия

В случае серозного и эндометриоидного рака низкой степени злокачественности II–IV стадий после окончания ХТ возможна поддерживающая эндокринная терапия ингибиторами ароматазы (в стандартных дозах) или тамоксифеном 20–40 мг/сут. в течение 3 лет или до прогрессирования. Необходимость определения экспрессии РЭ и РП в опухоли для оценки предполагаемой чувствительности к эндокринной терапии при РЯ не доказана, в связи с чем ИГХ исследование РЭ и РП не является обязательным.

¹ Режим/препарат не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

Таблица 4. Варианты поддерживающего лечения для больных РЯ в зависимости от результатов молекулярно-генетического тестирования.

Тип молекулярного нарушения	Вариант поддерживающего лечения
HRD (+), BRCA1/2 мутация есть	Олапариб в течение 2-х лет ¹
HRD (+), BRCA1/2 мутации нет	Наблюдение Бевацизумаб ² + олапариб ¹ Олапариб ¹ при противопоказаниях к бевацизумабу Бевацизумаб ²
HRD (-), BRCA1/2 мутации нет	Наблюдение Бевацизумаб ³

¹ Поддерживающая терапия олапарибом может быть продолжена свыше 2-х лет при сохранении остаточных признаков болезни и частичного ответа через 2 года после начала терапии.

² Бевацизумаб при HRD позитивном статусе без мутации BRCA назначается в стандартном режиме дозирования у больных III–IV стадий с наличием или отсутствием остаточной опухоли.

³ Бевацизумаб при HRD негативном статусе назначается в стандартном режиме дозирования у больных, относящихся к группе высокого риска: 1) при наличии резидуальных опухолевых узлов > 10 мм; 2) при невозможности выполнения циторедуктивной операции (в данный момент и в перспективе); 3) при IV стадии.

3.3. Наблюдение после первичного лечения

Принципы наблюдения за больными РЯ после первичного лечения до конца не определены. Результаты крупного международного исследования MRC OV-05 продемонстрировали отсутствие необходимости тщательного инструментального обследования с целью максимально раннего выявления рецидива. ХТ II линии целесообразно начинать при появлении клинических симптомов. Раннее начало ХТ II линии, например, при маркерном рецидиве, не увеличивает продолжительность жизни, но ухудшает ее качество за счет побочных эффектов лечения. По этой причине члены рабочей группы предлагают следующий алгоритм наблюдения за больными:

- определение концентрации СА125 в плазме крови, осмотр гинеколога и УЗИ брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, 1 раз в 4 мес. — в течение 3-го года, далее — каждые 6 мес.;
- углубленное обследование (КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки, ПЭТ-КТ в случае планирования хирургического лечения) показано при росте СА125, появлении жалоб или выявлении патологии при гинекологическом осмотре или УЗИ.

4. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ, РАКА БРЮШИНЫ И РАКА МАТОЧНЫХ ТРУБ

4.1. Критерии прогрессирования и показания к началу лекарственной терапии

Прогрессированием РЯ является наличие любого из перечисленных ниже критериев:

- клинические (осмотр, пальпация) или радиологические (данные инструментального обследования) признаки прогрессирования;
- повышение уровня СА125, подтвержденное двумя последовательными анализами, выполненными с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:
 - повышение концентрации СА125 в 2 раза выше ВГН при нормальных предшествующих значениях;
 - повышение уровня СА125 в 2 раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время лечения и наблюдения (при отсутствии нормализации маркера).

Признаки прогрессирования НЕ ЯВЛЯЮТСЯ АБСОЛЮТНЫМ ПОКАЗАНИЕМ для начала новой линии ХТ, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, в т. ч. определения длительности бесплатинового интервала. Показанием для ХТ II и последующих линий является рост опухолевых очагов и/или наличие жалоб, связанных с опухолевым ростом.

4.2. Повторные циторедуктивные вмешательства

У некоторых больных с рецидивами РЯ могут выполняться повторные циторедуктивные вмешательства. После ранее выполненной циторедукции с достижением полного ответа после первичного лечения может обсуждаться хирургическое лечение рецидивов РЯ при соблюдении всех следующих условий:

- длительность бесплатинового интервала > 6 мес.;
- отсутствие клинически значимого асцита;
- удовлетворительное общее состояние больной (по шкале ECOG 0 баллов).

Повторная циторедуктивная операция целесообразна только в том случае, если хирург считает возможным выполнение полной циторедукции (без макроскопически определяемой остаточной опухоли). Хирургическое вмешательство следует планировать до начала ХТ по поводу рецидива. Показания к выполнению хирургических вмешательств по поводу рецидивов «редких» гистотипов рака яичников (*low grade* опухоли, светлоклеточный рак, муцинозная аденокарцинома) определяются индивидуально.

4.3. Выбор режима химиотерапии

В соответствии с общепринятой традицией выделяют следующие типы рецидивов рака яичников:

- платиночувствительный: длительность бесплатинового интервала > 6 мес.;
- платинорезистентный: длительность бесплатинового интервала < 6 мес.;
- платинорефрактерный: прогрессирование во время платиносодержащей ХТ первой линии либо в течение 1 мес. после ее завершения.

При выборе варианта противоопухолевой терапии следует учитывать общее состояние пациентки, длительность бесплатинового интервала, эффективность предшествующей платиносодержащей ХТ, мутационный статус генов BRCA1/2, нежелательные эффекты ранее проведенной терапии и выраженность симптомов опухолевого процесса. При платиночувствительном рецидиве показано назначение комбинации цисплатина или карбоплатина с другим противоопухолевым препаратом, не использовавшимся ранее (табл. 5). При длительности бесплатинового интервала > 24 мес. возможно повторное назначение комбинации производного платины и таксанов. При меньшей длительности бесплатинового интервала предпочтение следует отдавать использованию другой схемы платиносодержащей ХТ. Использование неплатиновых дуплетов (то есть схем лечения, включающих два неплатиновых агента), не рекомендуется.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 мес. целесообразно рассмотреть назначение монокимиотерапии неплатиновыми агентами. При дальнейшем прогрессировании опухоли повторное применение платиносодержащей ХТ является предпочтительным, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования опухоли во время ХТ производными платины. При наличии мутации в генах BRCA целесообразно сразу проводить платиносодержащую ХТ, если ранее не было зарегистрировано прогрессирования опухоли во время ХТ производными платины (табл. 5).

В случае прогрессирования заболевания в процессе двух последовательных линий ХТ целесообразность продолжения лечения сомнительна. В этом случае рекомендуется рассмотреть возможность проведения симптоматической терапии или включения пациентки в клинические исследования.

При использовании в I линии ХТ бестаксановой комбинации включение таксанов в режим II линии является предпочтительным (в комбинации с производными платины — при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапия таксанами — при платинорезистентном рецидиве). Рекомендуемое количество циклов ХТ II линии составляет 4–6 при наличии эффекта и удовлетворительной переносимости. Метрономная терапия проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.

У больных с аденокарциномой *low grade* возможно назначение ГТ в качестве самостоятельной линии лечения после повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива или при прогрессировании заболевания. Определение РЭ и РП не является обязательным для назначения ГТ, поскольку рецепторный статус при РЯ не коррелирует с ответом на данный вид терапии. Лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Для пациенток с *low grade* серозной аденокарциномой возможно назначение МЕК ингибитора траметиниба до прогрессирования или непереносимой токсичности¹.

Алгоритм терапии последующих рецидивов аналогичен описанному выше.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии рецидивов рака яичников.

	Режим химиотерапии
Комбини- рованная химио- терапия	<p>Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й день 28-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима не превышает AUC5); • паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла (или 60–80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла, в случае еженедельного введения паклитаксела возможно еженедельное введение карбоплатина¹ AUC2–3 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла); • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима не превышает AUC4); • топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1-й — 3-й дни 21-дневного цикла (доза карбоплатина в составе данного режима не превышает AUC5). <p>Цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 60–80 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни 21-дневного цикла • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • этопозид 100 мг внутрь в 1-й — 7-й дни 21-дневного цикла; • иринотекан 60 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла (в случае комбинации с иринотеканом рекомендуемая доза цисплатина не превышает 60 мг/м² в/в в 1-й день 28-дневного цикла); приоритетный режим для светлоклеточного рака после таксан-содержащей ХТ. <p>Оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день в сочетании с одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • доксорубин 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • капецитабин 2000 мг/м² в 1-й — 14-й дни 21-дневного цикла (приоритетный режим для муцинозного рака после таксан-содержащей ХТ). <p>Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + фолиат кальция 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 400 мг/м² в/в болюс в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней (приоритетный режим для муцинозного рака после таксан-содержащей ХТ)</p>
Моно- химио- терапия, метро- номная химио- терапия, иммуно- терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Этопозид 100 мг внутрь в 1-й — 10-й дни 21-дневного цикла или 50 мг внутрь в 1-й — 21-й дни 28-дневного цикла; • доксорубин 50–60 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • винорелбин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла; • пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² в 1-й день 28-дневного цикла; • гемцитабин 1000 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла; • паклитаксел 60–80 мг/м² в/в в еженедельно (день 1-й, 8-й, 15-й 21-дневного или 28-дневного цикла); • доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; • метромомная ХТ: циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно без перерыва ± метотрекат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день 2 дня в неделю; • пембролизумаб¹ 200 мг в/в в 1-й день 21-дневного цикла или 400 мг в/в в 1-й день 42-дневного цикла (при MSI-H) и/или светлоклеточной карциноме

	Режим химиотерапии
Эндо-крио-терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Летрозол 2,5 мг в сутки внутрь ежедневно; • анастрозол 1 мг в сутки внутрь ежедневно; • тамоксифен 20–40 мг в сутки внутрь ежедневно; • мегестрол 160 мг в сутки внутрь ежедневно • фулвестрант 500 мг в/м в 1-й день 28-дневного цикла (первый раз вводится раз в 14 дней)¹
МЕК ингибиторы	<ul style="list-style-type: none"> • Трaметиниб 2 мг внутрь ежедневно¹ (при low grade аденокарциноме)

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

4.4. Поддерживающая терапия при рецидивах рака яичников

4.4.1. Бевацизумаб

Добавление бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.; 5 или 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. в зависимости от режима ХТ¹) показано больным с рецидивами заболевания, если препарат не был использован ранее. Назначение поддерживающей терапии бевацизумабом у больных с мутацией BRCA1/2 рекомендовано после получения PARP-ингибитора в предыдущих линиях в поддерживающем режиме. Терапию бевацизумабом следует начинать с 1–2 цикла ХТ. После окончания ХТ введение бевацизумаба следует продолжить до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Возможно повторное назначение бевацизумаба совместно с ХТ и затем в поддерживающем режиме в последующих линиях лечения.

4.4.2. PARP-ингибитор олапариб

Назначение PARP-ингибитора олапариба в качестве поддерживающей терапии рекомендуется при наличии всех следующих критериев:

- карцинома высокой степени злокачественности при патогенной мутации (герминальной или соматической) в генах BRCA1/2;
- объективный эффект после проведения последней платиносодержащей ХТ, назначенной по поводу платиночувствительного рецидива или отсутствие признаков болезни после полной повторной циторедукции с последующей ХТ.

При лечении рецидивов РЯ олапариб может быть назначен вне зависимости от мутационного статуса генов BRCA1/2. При лечении данной категории больных возможность назначения олапариба следует рассматривать в тех случаях, когда течение заболевания свидетельствует о повышенной чувствительности опухолевых клеток к ДНК-повреждающим агентам а именно у больных серозной и эндометриоидной аденокарциномой

¹ Режим/препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом РФ.

high grade с длительным бесплатиновым интервалом после предыдущей платиносодержащей химиотерапии более 6 мес., наличием объективного эффекта после последней платиносодержащей ХТ, не включающей бевацизумаб и законченной в течение 8 недель до назначения олапариба и/или высокой чувствительностью к препаратам платины).

Прием олапариба (по 400 мг 2 раза в сутки внутрь в капсулах или по 300 мг 2 раза в сутки внутрь в лекарственной форме «таблетки для приема внутрь») желательно начать в течение 8 нед. после окончания платиносодержащей ХТ. При рецидивах рака яичников, в отличие от I линии терапии, лечение препаратом следует продолжать до прогрессирования или возникновения непереносимой токсичности.

4.5. Лучевая терапия

Некоторые несерозные гистологические типы, например, светлоклеточный, муцинозный или эндометриоидный, во многих случаях локализованы в тазу, а метастазирование может быть ограничено регионарными лимфатическими узлами. При развитии резистентности несерозных гистотипов к лекарственной терапии возможно применение ЛТ рецидивных очагов и метастазов.

4.6. Профилактика реакций гиперчувствительности

При лечении пациенток с анамнезом аллергических реакций (реакций гиперчувствительности) на платиновые агенты рекомендуется оценить возможность продолжения терапии платиновыми препаратами, используя следующий алгоритм.

1. Оценить выраженность аллергической реакции. В случае развития аллергической реакции степени 1–3 по шкале СТАЕ следует рассмотреть возможность продолжения терапии с использованием десенсибилизирующей схемы введения препарата. В случае развития аллергической реакции 4 степени по СТАЕ (жизнеугрожающая реакция гиперчувствительности) препарат, вызвавший её развитие, должен быть отменен и не назначаться в последующем до консультации специалиста, имеющего опыт в проведении десенсибилизирующей терапии (аллерголог или онколог-химиотерапевт).
2. При выборе протокола десенсибилизации следует руководствоваться данными специальной литературы. Протокол десенсибилизации должен включать дробное введение препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, и профилактическое применение препаратов, снижающих риск гиперчувствительности (H1-гистаминоблокаторы, ГКС). При лечении пациенток с реакциями гиперчувствительности обязательно следование выбранному протоколу десенсибилизации при проведении каждого последующего курса лечения.
3. Перед проведением терапии с использованием десенсибилизирующей схемы следует убедиться, что персонал клиники знаком с симптомами аллергических реакций, порядком действий в случае их возникновения. Должен быть обеспечен быстрый доступ к необходимым препаратам (H1-гистамино-блокаторы, ГКС, адреналин) и/или к реанимационной службе.

4. При повторном развитии реакций гиперчувствительности, несмотря на следование протоколу десенсибилизации, дальнейшие решения по тактике лечения следует принимать индивидуально, с учетом соотношения риска и пользы от продолжения терапии, а также выраженности реакции гиперчувствительности.
5. В некоторых случаях может быть целесообразной замена платинового агента, вызвавшего реакцию гиперчувствительности, на другой препарат того же класса (например, карбоплатина на цисплатин или оксалиплатин). При замене препарата следует учитывать спектр его токсичности и эффективности в составе используемого режима лечения.

В настоящее время отсутствуют данные, демонстрирующие преимущество какого-либо конкретного протокола перед другими возможными схемами десенсибилизации. В качестве примера можно привести следующий алгоритм действий (протокол десенсибилизации к карбоплатину). Десенсибилизация к цисплатину, оксалиплатину может проводиться по аналогичным принципам проведения лечения):

- а) фексофенадин 60 мг (или аналогичный H1-блокатор) внутрь 2 раза в сутки, начиная за 24 ч до проведения ХТ; 120 мг внутрь за 3 часа до ХТ;
- б) дексаметазон 20 мг в/м, в/в или внутрь за 12 ч до ХТ; 20 мг — за 3 часа до ХТ; 20 мг в/в — за 30 мин. до ХТ;
- в) фамотидин 20 мг (или аналогичный H2-блокатор) в/в или внутрь за 30 мин. до ХТ;
- г) дифенгидрамин 50 мг (или аналогичный H1-блокатор) в/в за 30 мин. до ХТ, далее 25 мг каждые 4 часа — 3 введения;
- д) дробное введение карбоплатина (суммарная доза препарата определяется по формуле Кальверта), доза препарата разводится дробно на 4 флакона 0,9% раствора NaCl:
 - 1 флакон — 1/1000 суммарной дозы на 30 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин.;
 - 2 флакон — 1/100 суммарной дозы на 50 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин.;
 - 3 флакон — 1/10 суммарной дозы на 100 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 60 мин.;
 - 4 флакон — вся оставшаяся доза препарата на 250 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение ≥ 90 мин.