

РАК ЯИЧНИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ, СТАДИРОВАНИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

© А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, А.Е. Солопова, А.Д. Макацария, И.А. Розанов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Миниздрава России, Москва

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 55–66. doi: 10.17816/JOWD66255-66

Поступила в редакцию: 02.03.2017

Принята к печати: 06.04.2017

■ **Цель** настоящего исследования — провести систематический анализ данных, имеющихся в современной научной медицинской литературе и посвященных современным аспектам диагностики, стадирования и дифференцированной тактики ведения больных с эпителиальным раком яичника. **Метод исследования**, примененный в данной статье, — систематический анализ медицинской литературы, как отечественной, так и западной. **Результаты**. В данной статье предпринята попытка обобщить опыт современной медицины и ведущих мировых центров по борьбе с раком яичников эпителиального происхождения и предложить решения, актуальные для повседневной клинической практики. Рассмотрены вопросы современной классификации рака яичника, подробно описаны применяемые методы инструментальной диагностики, обсуждена проблема отсутствия эффективно проявивших себя в клинической практике методов скрининга, приведены современные представления о стадировании заболевания и дифференциальной тактике ведения пациенток. **Заключение**. Одно из наиболее значимых направлений развития онкогинекологии — решение сложившихся проблем, связанных с вопросами диагностики и лечения рака яичников, а именно разработка эффективных скрининговых программ, совершенствование методов диагностики и терапии, развитие мер послеоперационного ведения больных с раком яичников, включая меры медицинской реабилитации.

■ **Ключевые слова**: рак яичников; скрининг; технологии визуализации; МРТ-диагностика; оптимальная циторедукция; таргетная терапия; поддерживающая системная терапия; медицинская реабилитация.

OVARIAN CANCER: CURRENT APPROACHES TO CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS, STAGING AND DIFFERENTIAL MANAGEMENT OF PATIENTS

© A.G. Solopova, V.O. Bitsadze, A.E. Solopova, A.D. Makatsariya, I.A. Rozanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(2):55-66. doi: 10.17816/JOWD66255-66

Received: 02.03.2017

Accepted: 06.04.2017

■ **Purpose** of this study: systematic analysis of the data available in the modern scientific medical literature on contemporary aspects of the diagnosis, staging and differential treatment tactics of patients with epithelial ovarian tumors. **Research method** used in this article is the systematic analysis of the medical literature, both domestic and western. **Results**. This article attempts to summarize the experience of modern medicine and the world's leading centers for the fight against ovarian cancer of epithelial origin and offer solutions relevant to everyday clinical practice. Problems of the modern classification of forms of the disease are described in detail; description of instrumental diagnostic methods also is given in this article; problem of lack of effective proved themselves in clinical practice of screening methods also was discussed; and, thus, current understanding of the disease staging and differential tactics for treatment of patients are given. **Conclusion**. One of the most important directions of development of gynecological oncology is a decision the existing problems related to the diagnosis and treatment of ovarian cancer: namely, the development of effective screening programs, improving diagnosis and therapy methods, the development of measures of postoperative management of patients with ovarian cancer, including medical rehabilitation measures.

■ **Keywords**: ovarian cancer; screening; imaging technology; MRI diagnosis; optimal cytoreduction; targeted therapy; maintenance systemic therapy; medical rehabilitation.

Введение

Рак яичников объективно считается высокоактуальной проблемой современной онкогинекологии. Это обусловлено отсутствием эффективных методов ранней диагностики (большая часть случаев заболевания диагностируется на III–IV стадиях опухолевого процесса), неблагоприятной статистикой (эпителиальный рак составляет до 90 % новообразований яичника), высокими показателями смертности. Отсутствуют скрининговые методы выявления рака яичников, продемонстрировавшие свою эффективность в крупных клинических исследованиях. Высоки и показатели рецидива у пациенток с раком яичников [1]. Все перечисленное выше диктует необходимость тщательного анализа сложившегося опыта диагностики, лечения и дальнейшего ведения пациенток с раком яичника, принятия новых решений, актуальных для повседневной клинической практики.

Цель настоящего исследования: провести систематический анализ медицинской литературы по предмету статьи и обобщить опыт ведущих мировых научных центров по борьбе с раком яичников эпителиального происхождения.

Методы исследования

Данная статья является классическим обзорным исследованием. Таким образом, основным методом исследования — обзор и систематический анализ источников литературы, к которым мы отнесли медицинскую научную периодику, монографии, учебные и методические пособия (как отечественные, так и зарубежные).

Эпидемиология

В 2014 г. случаи рака яичника составили 4,4 % среди всех онкологических заболеваний женского населения России. По состоянию на 2013 г. морфологическая верификация диагноза рака яичников составила 91,3 %, выявляемость на профосмотрах — лишь 12,2 %. Распределение вновь выявленных больных по стадиям процесса имело следующий характер: 35,8 % — I–II стадии, 40,6 % — III стадия, 20,8 % — IV стадия. В то же время именно рак яичников является основной причиной летальности среди опухолей женской репродуктивной системы. В 2013 г. в России диагноз рака яичников впервые был установлен у 13 262 тысяч женщин, что делает его восьмым по распространенности злокачественным новообразова-

нием среди женского населения, и повлек за собой 7713 летальных исходов (5,7 % среди всех злокачественных новообразований у женщин). В течение последних десяти лет наблюдалась тенденция к повышению заболеваемости раком яичников при практически неизменных показателях смертности (общий прирост заболеваемости с 1993 по 2013 г. составил 6,9 %) [2–4].

Классификация

В повседневной клинической практике чаще всего применяются гистологическая классификация рака яичников и классификация, предложенная международной организацией FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics — Международная федерация акушерства и гинекологии, которая была создана в 1954 г. профессором Юбером де Уотвилем (Hubert de Watteville)). Классификация FIGO (2013) имеет следующие разделы.

- *Серозные карциномы.* Инвазивные серозные аденокарциномы яичника являются наиболее часто встречающимися и составляют до 68–71 % от числа злокачественных эпителиальных опухолей этого органа [5].
- *Муцинозные карциномы.* Первичные муцинозные опухоли яичников встречаются значительно реже, чем считалось прежде, и составляют лишь 3 % от общего числа инвазивных новообразований яичников [5].
- *Эндометриоидные опухоли.* Большинство эндометриоидных опухолей яичников выявляется на ранних стадиях и имеет низкий злокачественный потенциал. Высокоагрессивные эндометриоидные карциномы встречаются гораздо реже. Доля эндометриоидных опухолей в структуре злокачественных эпителиальных новообразований яичника составляет 10 % [6].
- *Светлоклеточный рак.* Пять процентов злокачественных эпителиальных опухолей яичников относятся к светлоклеточному раку. Данный гистотип отличается высокой агрессивностью и низкой чувствительностью к стандартным схемам химиотерапии [5].
- *Переходноклеточный рак.* Редкий гистотип опухолей, отличающийся более благоприятным прогнозом, нежели серозные карциномы, частота ответа на химиотерапию первой линии высокая [22].
- К *смешанным карциномам* относят опухоли, имеющие участки, характерные более чем для одного гистотипа, в случаях если

на долю наименьшего компонента приходится более 10 % опухолевой массы.

- *Недифференцированные карциномы* встречаются редко и отличаются высокоагрессивным течением.
- *Пограничные опухоли яичников* представляют собой новообразования с низким злокачественным потенциалом и не входят ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных. Основным методом лечения — хирургический, так как ввиду низкой пролиферативной активности данная группа новообразований малочувствительна.

Классификация рака яичников по FIGO позволяет оценить стадию (провести «стадирование») опухолевого процесса. Важно отметить, что именно данная классификация является определяющей при разработке тактики лечения и оценке прогноза (табл. 1).

Новые данные о молекулярно-генетических основах развития рака яичников, появившиеся в распоряжении гинекологов в последнее время, позволяют провести подразделение (с учетом гистологических и генетически обусловленных особенностей) опухолей на карциномы первого и второго типа.

Таблица 1

Классификация рака яичников по FIGO, 2014 [8]

Table 1

Classification of ovarian cancer FIGO, 2014

Стадия	Проявления
I	Опухоль ограничена тканью яичника
IA	Опухоль ограничена одним из яичников/стенкой маточной трубы, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
IB	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; в асцитической жидкости (или перитонеальных смывах) отсутствуют злокачественные клетки
IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами в сочетании с одним из следующих признаков:
IC1	Повреждение капсулы опухоли во время операции
IC2	Прорастание опухолью капсулы или распространение опухоли на поверхности яичника/маточной трубы
IC3	Обнаружение злокачественных клеток в асцитической жидкости/перитонеальных смывах
II	Опухоль поражает один или оба яичника/маточные трубы или первичный рак брюшины с распространением по брюшине, ограниченным полостью таза
IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке, и/или маточных трубах, и/или яичниках
IIB	Распространение на другие органы таза
III	Опухоль поражает один или два яичника/маточные трубы/первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1	Метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1i	Метастазы в лимфатических узлах размером до 10 мм
IIIA1ii	Метастазы в лимфатических узлах размером более 10 мм
IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с или без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIB	Макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIC	Макроскопически видимый метастаз вне таза более 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов
IV	Отдаленные метастазы, за исключением метастазов на брюшине
IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
IVB	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости, а также паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости

- I. *Карциномы 1-го типа* отличаются низким злокачественным потенциалом, длительно протекают бессимптомно и чаще диагностируются на ранних стадиях опухолевого процесса. К ним относятся низкоагрессивные серозные, муцинозные, эндометриоидные опухоли, а также злокачественные Бреннеровские опухоли. Для данной группы характерны мутации KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA, ARID1A и относительная генетическая стабильность. Ступенчатая прогрессия данных новообразований от доброкачественных предраковых процессов до инвазивного рака достаточно подробно рассмотрена в медицинской литературе [10].
- II. *Карциномы 2-го типа* — высокоагрессивные опухоли серозной, эндометриоидной и смешанной мезенхимальной гистологии; также к ним относят недифференцированные опухоли. Эти формы отличаются ярко выраженной генетической нестабильностью заболевания и чаще всего диагностируются на поздних стадиях [10]. Основным генетическим маркером опухолей 2-го типа является мутация в гене TP53. Данная мутация была обнаружена в 96 % случаев высокоагрессивного серозного рака яичников. 22 % высокоагрессивных эпителиальных новообразований яичников также несут мутации BRCA 1 или BRCA 2 (согласно исследованию, проведенному учеными D. Bell и A. Berchuck) [11].

Диагностика

Клинические проявления рака яичников варьируют в зависимости от стадии заболевания.

- *На ранних стадиях* рак яичников протекает бессимптомно или вызывает появление лишь минимальной симптоматики, зачастую игнорируемой пациентками. Симптомы остаются неспецифичными даже при появлении развернутой клинической картины опухолевого процесса: наблюдаются лишь диспепсические жалобы, вздутие живота, раннее насыщение, боли в животе различной интенсивности и локализации [11]. Неярко выраженная симптоматика на ранних стадиях заболевания приводит к тому, что клиническое выявление заболевания является крайне затруднительным; возникает необходимость использования в дифференциальной диагностике широкого спектра лабораторных и инструментальных методов исследо-

вания. В клинической практике стандартно используется определение уровня маркера CA125 (Cancer Antigen 125, раковый антиген 125) для подтверждения диагноза. Однако практическая ценность и эффективность этого метода для диагностики рака яичников на ранней стадии по-прежнему обсуждается в медицинских кругах, в связи с тем что повышение уровня маркера отмечается лишь у 50 % пациенток с I стадией заболевания.

- *На более поздних стадиях* уровень CA125 повышается у 85 % пациенток. Таким образом, можно с уверенностью сказать, что на стадиях заболевания, отличных от первой, данный диагностический метод обладает большей репрезентативностью. В то же время изменение уровня маркера CA125 не является патогномичным симптомом рака яичников и встречается как при опухолях других локализаций (молочная железа, кишка, легкие, поджелудочная железа), так и при доброкачественных состояниях (кисты яичников, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза) [6].

Показаниями к проведению дифференциальной диагностики рака яичников являются выявленные при клиническом обследовании пальпируемые образования в области придатков и повышение уровня маркера CA125.

Разработаны различные алгоритмы дифференциально-диагностического поиска пациенток с подозрением на рак яичника, среди которых наиболее широко распространены следующие методы.

1. Субъективная оценка данных трансвагинального и трансабдоминального УЗИ.
2. Расчет RMI (Risk of Malignancy Index — индекс риска злокачественности). Определение RMI проводят по следующей формуле:

$$RMI = CA125 \cdot M \cdot U,$$

где CA125 — уровень маркера CA125 в сыворотке крови больной; M — индекс, зависящий от менструального статуса женщины ($M = 1$ — для пациенток в пременопаузе, $M = 3$ — для пациенток в постменопаузе, которая определяется как отсутствие менструаций в течение одного года, у пациенток старше 50 лет, подвергшихся гистерэктомии, M принимается равным за их возраст); U — индекс, определяемый по результатам УЗИ: по одному баллу начисляется при обнаружении на УЗИ многокамерности образования, солидных включений, двухстороннего поражения или внутриабдоминальных метастазов; соответственно, $U = 0$, если оценка

УЗИ дала результат 0 баллов, или 1, если данные УЗИ были оценены в 1 балл, $U = 3$, если оценка УЗИ дала результат 2 или более баллов.

Показатель $RMI > 200$ считается высокоподозрительным и требует дальнейших уточняющих диагностических мероприятий.

В настоящее время выявлены и другие молекулы, помимо CA125 (являющегося наиболее распространенным сывороточным маркером рака яичников), использование которых в качестве маркера, применяемого при диагностике рака яичников, представляется целесообразным. Наиболее изученным из перспективных маркеров является маркер HE 4 (human epididymis protein 4, человеческий эпидидимальный белок 4), который показал более высокую (78,8 против 51,5 %) чувствительность по сравнению с CA125 в дифференциальной диагностике эпителиального рака яичников первого патогенетического варианта и доброкачественных опухолей этого органа [12]. Использование маркера HE 4 также показало свою эффективность в дифференциальной диагностике эпителиального рака и метастатического поражения яичников [13].

В то же время ни один из алгоритмов биохимической диагностики рака яичников на данный момент не показал убедительных преимуществ перед УЗИ, выполненным на аппарате экспертного уровня специалистом, обладающим существенным опытом диагностики онкогинекологических заболеваний [14].

Наглядным визуализационным методом первого уровня в диагностике рака яичников является именно УЗИ. В выявлении новообразований в области придатков матки высокую эффективность показал метод УЗИ, дополненный цветовым доплеровским картированием. Этот метод обладает высокой чувствительностью (по данным различных авторов, от 88 до 100 %). Вместе с тем специфичность при этом колеблется в широких пределах (от 39 до 89 %), что обусловлено высокой зависимостью данного исследования от опыта оператора [15, 16].

В соответствии с результатами УЗИ женщин с объемными образованиями яичника можно распределить на три диагностические группы; входение пациентки в ту или иную группу определяет объем дополнительных методов визуализации.

1. При доброкачественной структуре образования использование дополнительных методов визуализации не требуется.

2. У 20 % пациенток результаты УЗИ не позволяют отнести опухоль ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных; для таких образований с «пограничным риском злокачественности» экспертами ESUR (Европейское общество по урогенитальной радиологии) рекомендовано выполнение МРТ в качестве исследования второго уровня.

3. При обнаружении опухоли яичников, имеющей злокачественную структуру по результатам УЗИ, методикой выбора является КТ с контрастным усилением, позволяющая оценить распространенность опухолевого процесса и провести неинвазивное предоперационное стадирование [11, 13].

Чувствительность МРТ без контрастного усиления в дифференциальной диагностике образований «промежуточного риска злокачественности по УЗИ» составляет, по данным различных авторов, от 70 до 82 %, при уровне специфичности от 87 до 98 % [15].

Применение контрастного усиления гадолинием позволяет повысить чувствительность исследования до 77–84 % с одновременным повышением специфичности до 94–99 %, что делает МРТ с контрастным усилением предпочтительным методом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений придатков матки [17].

Основным лучевым методом, применяемым для стадирования и первичной оценки резектабельности, является КТ с контрастным усилением. Это рекомендуется в большинстве национальных и международных клинических рекомендаций [6, 18, 19].

Несмотря на это, чувствительность и специфичность результатов КТ в определении технической возможности выполнения оптимальной циторедукции составляет лишь 69,2–79 и 71,4–75 % соответственно, в то время как для определения стадии заболевания чувствительность составляет не более 50 % при специфичности 85–90 % [6, 21]. Имеются публикации, в которых достоверность КТ в оценке резектабельности опухолевого процесса при заболевании на стадиях III–IV по FIGO оценивается в 63 %, в связи с чем авторы рекомендуют отказаться от данной методики при решении вопроса о возможности оперативного лечения таких пациенток [22]. Использование КТ и стандартных МРТ дает лишь анатомическую картину заболевания и зачастую не позволяет визуализировать мелкие метастазы внутри брюшной

Таблица 2

Сравнение актуальных инструментальных методов исследования рака яичников

Table 2

Comparison of the actual instrumental methods for ovarian diagnosis

Источник	КТ		МРТ		ПЭТ	
	Ч	С	Ч	С	Ч	С
Schmidt S. et al., 2015	96	92	98	84	95	96
Klump B.D. et al., 2013	–	–	87	92	93	96
Kubik-Huch R.A. et al., 2012	100	67	100	100	100	67
Soussan M. et al., 2012	–	–	74	97	63	90
Michielsen et al., 2013	55,8	82	71,3	76	70	87

полости. Данные ограничения обуславливают повышенный интерес исследователей к функциональным методикам визуализации, таким как ПЭТ/КТ, диффузионно-взвешенное МРТ и метод МРТ-перфузии, которые за счет способности к определению начальных функциональных изменений в тканях организма позволяют распознавать ранние, макроскопически не различимые очаги заболевания [23].

При этом все большее количество работ посвящается современным возможностям так называемых «функциональных» методик МРТ, в первую очередь диффузионно-взвешенной, свидетельствуя о более высоких показателях диагностической эффективности в установлении стадирования (табл. 2).

Точность стадирования составляет, согласно данным различных исследователей, от 75 до 100 % [17, 23].

Метод диффузионно-взвешенного МРТ (DWI) основывается на регистрации броуновского движения протонов в биологических тканях организма: в областях с повышенной плотностью клеточных элементов (в том числе и в опухоли) способность частиц совершать подобные движения снижается, что позволяет визуализировать злокачественные очаги на ранних стадиях и без применения контрастных веществ и позволяет проводить неинвазивную предоперационную диагностику даже у пациенток с нарушенной функцией почек и аллергией на контрастные препараты [16].

Благодаря методике МРТ-перфузии возможно выявление участков ткани с аномальным кровотоком. В ткани опухоли яичника можно обнаружить значительную перестройку архитектуры сосудов микроциркуляторного русла: преобладают вновь образованные, неполноценные сосуды с нарушенным перичитарным кровом; выявляется гиперэкспрессия клетками эндотелия рецепторов к сосудистому эндотели-

альному фактору роста (VEGF). Использование данной техники в дополнение к стандартному протоколу МРТ органов малого таза позволило в эксперименте повысить точность диагностики у пациенток с образованием яичников неопределенной степени злокачественности по УЗИ на 25 %. Данный метод базируется на математическом анализе кривых распределения контрастного препарата в сосудистом русле, естественно, что математический анализ дает меньшую погрешность и намного объективнее анализа, проводимого лишь оператором. Таким образом, использование этого протокола позволяет добиться наиболее низкой зависимости от оператора среди всех диагностических подходов к новообразованиям яичника [24].

В связи с высоким числом ложноположительных результатов, особенно среди пациенток в пременопаузе, использование ПЭТ/КТ в первичной диагностике рака яичников не получило широкого распространения. В то же время в диагностике рецидивов заболевания ПЭТ/КТ, особенно в сочетании с динамической оценкой уровня сывороточного маркера CA125, демонстрирует более высокую чувствительность (91–98,3 %) и специфичность (88–91,2 %), чем любой другой метод лучевой диагностики [25, 26].

Метод пункционной биопсии под УЗ- или КТ-контролем заслуживает внимания, особенно в условиях все более широкого распространения неoadъювантной химиотерапии для лечения больных с распространенным опухолевым процессом на момент постановки диагноза. Некоторые исследования показывают, что данная методика является безопасной и в большинстве случаев обеспечивает получение достаточного количества материала для проведения гистологического исследования, позволяющего подтвердить диагноз и подобрать оптимальный режим химиотерапии [21, 27].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано подавляющему большинству пациенток, страдающих раком яичников. Оперативное вмешательство, проводимое по поводу рака яичника, имеет следующие цели: стадирование опухолевого процесса, радикальное удаление опухоли (при ранних формах заболевания), достижение оптимальной циторедукции (при распространенном опухолевом процессе). Объем операции при раке яичников IA–IC стадий включает в себя получение перитонеальных смывов до начала манипуляций с опухолью, двухстороннюю сальпингоофорэктомию, гистерэктомию, множественную биопсию тазовой и абдоминальной брюшины (в том числе с нижней поверхности диафрагмы) и оментэктомию (как минимум инфраколитическую оментэктомию), селективную биопсию тазовых и парааортальных лимфатических узлов; при муцинозном подтипе опухоли обязательно проведение аппендэктомии. Вопрос о необходимости выполнения паховой и парааортальной (до уровня отхождения почечных вен) лимфодиссекции при отсутствии видимого поражения лимфатических узлов по-прежнему обсуждается среди врачей, и однозначного решения по этому вопросу пока что не имеется [6]. Появившиеся в недавнее время публикации, основанные на данных оригинальных исследований и мета-анализов, позволяют судить о том, что проведение лимфодиссекции при опухолевом процессе, ограниченном яичниками, не оказывает значимого влияния на прогноз пациенток [24, 28]. Вместе с тем микроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах выявляются у 15 % пациенток с первой стадией заболевания при наличии высокоагрессивных опухолей (grade 3) [32]. С учетом этих данных единая национальная онкологическая сеть США (NCCN — National Comprehensive Cancer Network) в своих клинических рекомендациях по лечению рака яичников указывает на необходимость выполнения систематической лимфаденэктомии у пациенток, страдающих ранним раком яичников.

У женщин репродуктивного возраста, больных раком яичников IA- и IC-стадий с односторонним поражением и желающих сохранить фертильность, допустимо выполнение органосохраняющих операций в объеме односторонней сальпингоофорэктомии и оментэктомии при соблюдении следующих условий:

- проведение полного хирургического стадирования (получение перитонеальных смывов и биоптатов брюшины);

- благоприятный гистiotип опухоли (муцинозный, серозный, смешанный, эндометриодный);
- низко- и умеренно агрессивные опухоли (grade 1–2);
- при проведении органосохраняющего лечения желательное проведение лимфаденэктомии [9, 18].

Важно учитывать, что клинические рекомендации Российской ассоциации онкологов допускают выполнение органосохраняющего лечения лишь у пациенток со стадией IA и требуют обязательного проведения клиновидной резекции контралатерального яичника со срочным и плановым гистологическим исследованием [5].

Достижение максимально возможной циторедукции является важнейшим фактором прогноза у пациенток с распространенным раком яичников (стадий II–IV по FIGO) и потому становится целью хирургического лечения в данной группе пациенток. Оптимальной циторедукцией считается операция, после которой объем резидуального опухолевого поражения не превышает 1 см. Достижение полной циторедукции является определяющим фактором прогноза; в связи с этим необходимо стремиться к резекции всех макроскопических опухолевых очагов. Экстирпация матки с придатками и оментэктомия, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия до уровня отхождения почечных сосудов в ряде случаев должны быть дополнены резекцией тонкой и толстой кишок, мочевого пузыря, мочеточников, печени, диафрагмы; также является необходимым проведение перитонеального стриппинга и спленэктомии.

Неoadъювантная химиотерапия

Попытки включить проведение неoadъювантной химиотерапии в протоколы лечения распространенного рака яичников обусловлены поздней выявляемостью заболевания, невозможностью добиться оптимальной циторедукции [6]. Кроме того, многие больные к моменту установления диагноза находятся в тяжелом состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса и сопутствующей соматической патологией, что приводит к тому, что проведение расширенных комбинированных операций является невозможным по причине высокой интра- и постоперационной летальности и морбидности.

Неoadъювантное системное лечение может быть рекомендовано пациенткам, име-

ющим противопоказания к оперативному лечению в связи с тяжелым соматическим состоянием, и пациенткам со следующими КТ- и МР-признаками нерезектабельности [30]:

- 1) обнаружение метастазов размером более 2 см в корне брыжейки тонкой кишки, гастро-лиенальной связке, малом сальнике, воротах печени, междолевой борозде печени, на куполе диафрагмы или в паренхиме легких;
- 2) признаки вовлечения парааортальных лимфоузлов на уровне и выше уровня отхождения чревного ствола;
- 3) поражение забрюшинного пресакрального пространства;
- 4) инвазия стенок полости таза.

Наиболее изученной для применения в неоадьювантном режиме является комбинация паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбоплатина АUC (Area Under the Curve — площадь под кривой) 5 или АUC6, вводимых внутривенно с интервалом в 3 недели. Рекомендованное число циклов при назначении в неоадьювантном режиме — 3 до операции и 3 после выполнения оперативного вмешательства [18, 20].

Способы проведения *адьювантной химиотерапии* зависят от степени распространенности опухолевого процесса.

Адьювантная химиотерапия при раннем раке яичников. У пациенток, страдающих раком яичников IA–IB стадий, при условии благоприятного гистологического строения опухоли (grade 1, не светлоклеточный тип) и проведении полного хирургического стадирования дополнительного послеоперационного лечения не требуется. При наличии факторов высокого риска рецидивирования (светлоклеточный подтип опухоли, grade 2/3, стадия IC, неполное стадирование опухолевого процесса) предпочтительной тактикой является назначение трех курсов платиносодержащей монокимиотерапии. Проведение шести курсов химиотерапии, а также добавление в протокол лечения препарата таксанового ряда не показало преимуществ в клинических исследованиях и сопровождалось повышением частоты развития побочных эффектов [1, 9, 18].

Адьювантная химиотерапия при распространенном раке яичников. Послеоперационная химиотерапия является обязательным этапом комплексного лечения рака яичников II–IV стадий. Наиболее распространенная схема химиотерапии первой линии

представляет собой комбинацию паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбоплатина АUC6–5, вводимых внутривенно с интервалом в 3 недели. В соответствии с международными рекомендациями длительность послеоперационной системной химиотерапии составляет шесть курсов. Добавление в стандартную схему полихимиотерапии третьего препарата, а также проведение дополнительных курсов лекарственного лечения не показало значимого влияния на прогноз в многоцентровых клинических исследованиях. В случае развития непереносимости паклитаксела возможна его замена на докситаксел или липосомальный доксорубин без снижения эффективности лечения. Режим химиотерапии *dose-dense*, также иногда называемой в медицинской литературе «уплотненной химиотерапией», является терапевтическим методом, суть которого состоит в введении более высокой дозы цитостатиков с сокращенными интервалами между введениями. Предполагается, что при повышении частоты введения препаратов и уменьшении интервала времени между введениями (в течение которого опухоль способна возобновить свой рост) будет увеличен цитотоксический эффект препарата. Идея проведения химиотерапии в режиме *dose-dense* основывается на результатах исследования Katsumata, проведенного в Японии. Пациентки, получившие шесть циклов химиотерапии (карбоплатин АUC6 в первый день лечения + паклитаксел 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й день лечения с интервалом в 3 недели + 3 дополнительных цикла при полученном ответе), имели более длительные показатели общей и безрецидивной выживаемости, чем пациентки, которым проводилось конвенционное лечение. В то же время 36 % пациенток, получавших терапию в режиме *dose-dense*, были вынуждены прекратить лечение досрочно в связи с появлением угрожающих побочных эффектов, в первую очередь миелотоксичности [31–33]. Отсутствие достаточного массива клинических данных и повышенный риск развития побочных эффектов не позволяют использовать данный метод как стандартный.

Таргетная терапия

Вопрос применения *блокаторов ангиогенеза* в системной терапии первичного рака яичников до сих пор остается не в полной мере изученным. Крупнейшими исследованиями, посвященными данному вопросу, являются ICON-7 и GOG-218. Анализ результатов пока-

зал, что применение бевацизума в дополнение к стандартной химиотерапии первой линии, а также поддерживающая терапия препаратом в течение 12 месяцев повышают период безрецидивной выживаемости в среднем на 2–3 месяца. При этом повышение общей выживаемости на фоне таргетной терапии было показано лишь в группе больных с неблагоприятными прогностическими факторами (4-я стадия заболевания, наличие остаточной опухоли более 1 см в диаметре после оперативного лечения). Важно отметить, что в группе больных, получавших бевацизумаб в дополнение к стандартной химиотерапии, отмечалось статистически значимое снижение качества жизни. По мнению авторов, решение о применении бевацизумаба в лечении пациенток с распространенным первичным раком яичников должно быть индивидуализировано с учетом распространенности опухолевого процесса, состояния и предпочтений пациентки [34, 35].

Оценка ответа на терапию

Наиболее распространенным методом оценки ответа на проводимую терапию является определение уровня СА125 в сыворотке крови пациентки. Критерием ответа служит снижение маркера не менее чем на 50 % по сравнению с показателями, полученными до начала лечения, сохраняющееся в течение 28 дней и более. Критерием полного ответа является снижение показателя СА125 до нормальных значений [36].

При наличии остаточной макроскопической опухоли оценка ответа помимо исследования уровня маркера должна включать в себя анализ результатов лучевых методов исследования. Для объективизации полученных данных рекомендуется использовать критерии RECIST. В соответствии с RECIST 1.1 существует возможность оценки ответа на терапию, основываясь на изменениях «таргетных» (целевых) и «нетаргетных» (нецелевых) опухолевых очагов. К целевым образованиям относят очаги диаметром более 1 см (при использовании в качестве метода исследования КТ или МРТ с толщиной среза 5 мм и менее). Всего для оценки может быть использовано не более пяти образований (из которых не более двух находятся в пределах одного органа), отвечающих вышеприведенным критериям. Признаками полного ответа являются: исчезновение всех «таргетных» опухолевых образований и уменьшение всех пораженных лимфатических узлов до размеров

менее 1 см по короткой оси или исчезновение всех «нетаргетных» образований в сочетании с нормализацией уровня сывороточных маркеров и нормальными размерами лимфатических узлов [37, 38]. Частичный ответ на терапию может быть констатирован лишь при уменьшении суммы диаметров «таргетных» образований не менее чем на 30 % по сравнению с исходным показателем. Признаками прогрессирования заболевания являются увеличение суммы диаметров «таргетных» образований не менее чем на 20 % от наименьшей, зарегистрированной у данного больного, или несомненное прогрессирование, а также появление новых «нетаргетных» образований. О стабилизации процесса следует говорить в случаях, когда динамика заболевания не соответствует критериям вышеперечисленных категорий [39]. Важно отметить, что с развитием современных технологий визуализации проведение операций по типу second-look перестало быть методом выбора [40].

Заключение

Проведенный нами анализ научной медицинской литературы и мирового клинического опыта позволяет судить о том, что одно из наиболее значимых направлений развития онкогинекологии — решение проблем, связанных с вопросами диагностики и лечения рака яичников, а именно разработка эффективных скрининговых программ, совершенствование методов диагностики и терапии, развитие мер послеоперационного ведения больных с раком яичников, включая меры медицинской реабилитации.

Конфликты интересов не обнаружены.

Источник финансирования отсутствует.

Литература

1. Солопова А.Г., Громова М.А., Табакман Ю.Ю. Рецидивирование пограничных опухолей яичников в зависимости от объема хирургического лечения // Врач. – 2008. – № 1. – С. 62–64. [Solopova AG, Gromova MA, Tabakman JuJu. Recidivirovanie pogranichnyh opuholej jaichnikov v zavisimosti ot ob'ema hirurgicheskogo lechenija. *Vrach*. 2008;(1):62-4. (In Russ.)]
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – Т. 1. – С. 6–15. [Aksel EM. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Onkoginekologija*. 2012;1:6-15. (In Russ.)]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (за-

- болеваемость и смертность). – М., 2013. [Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2013г (заболеваемость и смертность). Moscow; 2013. (In Russ.)]
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины / Ассоциация онкологов России. – М., 2014. [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom yaichnikov, matochnoy trubyy ili pervichnym rakom bryushiny. Assotsiatsiya onkologov Rossii. Moscow; 2014. (In Russ.)]
 5. Wilkinson N. Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. London: Springer-Verlag; 2014.
 6. Ledermann JA, Raja FA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco*. 2013;24(Suppl 6):vi24-vi32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.
 7. Gusehet SH, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. *Gynecologic Oncology*. 2014;132:649-53. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.020.
 8. Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):87-9. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.87.
 9. Kurman RJ. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer – a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-43. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
 10. Borley J, Wilhelm-Benartzi C, et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG*. 2015;122(6):843-9. doi: 10.1111/1471-0528.12992.
 11. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *NEJM*. 2004;351:2519-29.
 12. Fujiwara H, Suzuki M, Takeshima N, et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumour Biol*. 2015;36(2):1045-53. doi: 10.1007/s13277-014-2738-7.
 13. Spencer JA. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol*. 2010;20:25-35.
 14. Kyriazi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):381-93. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.47.
 15. Iyer VR, Lee S. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194:311-21. doi: 10.2214/AJR.09.3522.
 16. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of Ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009Feb;19(2):230-6. doi: 10.1111/IGC.0b013e31819c1369.
 17. Forstner R, Meissnitzer MW, Schlattau A, Spencer JA. MRI in ovarian cancer. *Imaging Med*. 2012;4(1):59-75.
 18. Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2015. Available at: <http://www.trikobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf>
 19. Wagner U, Harter P, et al. S3-Leitlinie diagnostik, therapie und nachsorge maligner ovarialtumoren. N.Y.; 2013:103s.
 20. Солопова А.Е., Терновой С.К., Макацария А.Д., Гуров С.Н. Возможности диффузионно-взвешенных последовательностей магнитно-резонансного исследования в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии больных раком яичников // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – № 4. – С. 68–80. [Solopova AE, Ternovoy SK, Makatsaria AD, Gurov SN. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in ovarian cancer neoadjuvant chemotherapy response evaluation. *REJR*. 2016;(4):68-80. (In Russ.)]
 21. Griffin N, Grant LA, Freeman SJ, et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? *Eur Radiol*. 2009;19(1):230-5. doi: 10.1007/s00330-008-1121-8.
 22. MacKintosh ML, Rahim R, Rajashanker B, et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(5):424-8. doi: 10.3109/01443615.2014.899330.
 23. Kyriazi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):381-93. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.47.
 24. Thomassin-Naggara I, Balvay D, Rockall A, et al. Added value of assessing adnexal masses with advanced MRI techniques. *Biomed Res Int*. 2015;2015:785206. doi: 10.1155/2015/785206.
 25. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD005340. doi: 10.1002/14651858.CD005340.pub3.
 26. Hebel CB, Behrendt FF, Heinzl A, et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol*. 2014;83(3):463-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.12.006.

27. Thabet A, Somarouthu B, Oliva E, et al. Image-guided ovarian mass biopsy: efficacy and safety. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(12):1922-1927.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2014.08.009.
28. Gao J, Yang X, Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(1):49-60. doi: 10.1093/jjco/hyu175.
29. van Driel CM, de Bock GH, Arts HJ, et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: effects on risk management decisions and outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Maturitas.* 2015;80(3):318-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.009.
30. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol.* 2013;10(11):822-7. doi: 10.1016/j.jacr.2013.07.017.
31. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(15, suppl.): abstr. 5003.
32. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1331-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61157-0.
33. Stiekema A, et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin. *Gynecologic Oncology.* 2015;136(3):562-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.037.
34. Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2011;22 (Suppl 6):vi31-4. doi: 10.1093/annonc/mdr373.
35. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:943-53. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
36. Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:419-23. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182070f17.
37. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2001;80:56-61.
38. Zheng H, Gao YN. Primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. *Chin J Cancer Res.* 2012Dec;24(4):304-9. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.09.02.
39. First-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer Recommendations for the use of first-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer. *Cancer Australia.* 2014.
40. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2015;386(9990):249-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Антонина Григорьевна Солопова — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва, Россия. **E-mail:** antoninasolopova@yandex.ru.

Виктория Омаровна Бицадзе — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва, Россия. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Алина Евгеньевна Солопова — канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва, Россия. **E-mail:** dr.solopova@mail.ru.

Antonina G. Solopova — MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine. First Moscow Medical Sechenov University, Moscow, Russia. **E-mail:** antoninasolopova@yandex.ru.

Victoria O. Bitsadze — MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine. First Moscow Medical Sechenov University, Moscow, Russia. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Alina E. Solopova — PhD, assistant professor of Department of Radiology. First Moscow Medical Sechenov University, Moscow, Russia. **E-mail:** dr.solopova@mail.ru.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Александр Давидович Макацария — д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва, Россия.
E-mail: gemostasis@mail.ru.

Иван Андреевич Розанов — студент 6-го курса медико-профилактического факультета. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва, Россия. **E-mail:** exelbar@yandex.ru.

Aleksandr D. Makatsariya — MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive. First Moscow Medical Sechenov University, Moscow, Russia.
E-mail: gemostasis@mail.ru.

Ivan A. Rozanov — 6th year student of Faculty of Medical and Preventive Medicine. First Moscow Medical Sechenov University, Moscow, Russia.
E-mail: exelbar@yandex.ru.