

# Современные принципы лечения распространённого рака яичников

**Проблема распространённого рака яичников является одной из самых сложных в онкологии. К настоящему времени накоплен большой научный и клинический опыт, но, несмотря на это, выживаемость больных с данной патологией остается весьма низкой.**

О возможностях современных подходов хирургического лечения и химиотерапии в борьбе с этим жизнеугрожающим заболеванием читателям «Медицинской газеты «Здоров'я України» рассказала старший научный сотрудник отделения химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, кандидат медицинских наук Наталья Сергеевна Бесова.

**— Как бы Вы охарактеризовали место этой патологии в структуре женской онкологической заболеваемости?**

— По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), рак яичников занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 5-е место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей у женщин.

**— Что провоцирует развитие этого заболевания?**

— У женщин в постменопаузальном периоде заболеваемость раком яичников в 10 раз выше, чем у женщин в пременопаузе. Установлена связь возникновения заболевания с ранним менархе (до 11 лет), поздней менопаузой (после 55 лет), раком молочной железы в анамнезе, ранней (до 20 лет) и поздней (после 35 лет) первой беременностью. Риск возникновения рака яичников у женщин, имеющих кровных родственников с этим заболеванием, составляет 5-10%.

В последние годы появилась также информация о генетических мутациях, ассоциированных с повышенным риском развития злокачественных новообразований. Так, примерно 1 человек из 800 в общей популяции имеет видоизмененную форму одного из генов BRCA-1 или BRCA-2 (Breast Cancer Associated-1, 2). Частота мутаций варьирует в различных этнических группах населения. Нормальные гены BRCA-1 и BRCA-2 обычно оказывают супрессорное действие, регулирующее рост и дифференциацию эпителиальных клеток. У людей с видоизмененными генами этого типа чаще развивается рак яичников, молочной железы, предстательной железы, колоректальный рак. Частота встречаемости этих генных мутаций существенно выше у пациенток с наследственным (семейным) раком, нежели в случаях спорадического заболевания. Если у пациентки рак яичников развивается на фоне описанных генетических изменений, то заболевание характеризуется худшим прогнозом, большей частотой рецидивирования и, нередко, нечувствительностью к производным платины.

Идентификация облигатных партнеров для BRCA-1 и BRCA-2 проливает свет на этиологию развития многих новообразований. Так, обязательными партнерами BRCA-1 являются BRCA-2, хеликаза А РНК, Rad 51 и p53. Эти белки имеют большое значение в регулировании транскрипции (BRCA-2, хеликаза А) и восстановлении поврежденной ДНК (Rad 51 и p53). BRCA-2, в свою

очередь, связываясь с Rad 51, играет важную роль в регулировании транскрипции. Обнаружение мутаций BRCA-1 и BRCA-2 часто сопровождается одновременным выявлением также мутации гена p53.

**— Какие подходы к лечению распространённого рака яичников сегодня считаются приоритетными?**

— Актуальным является использование комплексного подхода, предусматривающего проведение хирургического вмешательства и химиотерапии; кроме того, активно изучается роль биотерапии и так называемой таргетной терапии. Это позволяет рассматривать данное заболевание как хронический процесс, требующий поэтапного применения различных методов лечения.

Доказательством прогресса в терапии рака яичников является улучшение 5-летней выживаемости больных на разных стадиях: если в 1976 г. 5-летняя выживаемость (по данным SEER-регистра) составляла 38%, то в 1997 г. — 52%. Стандартным подходом к лечению рака яичников является хирургическое вмешательство с последующими циклами полихимиотерапии, проводимой с адьювантной или лечебной целью.

**— Какой объем операционного вмешательства считается адекватным при этой патологии?**

— В зависимости от распространённости процесса хирургический этап предполагает радикальное удаление опухоли при операбельных процессах или максимальное удаление опухолевых масс (циторедукция) при распространённости опухоли, не позволяющем провести радикальную операцию. Истинную распространённость опухоли устанавливают во время операции, поэтому не стоит отсрочивать проведение вмешательства на ранних стадиях. По определению EORTC-GCG, оптимальный объем процедур по интраоперационному стадированию после билатеральной сальпингоооариэктомии, гистерэктомии и оментэктомии включает:

— ревизию и пальпацию всей поверхности брюшины;

— биопсию любых очагов, похожих на метастатические;

— взятие смывов с брюшины для цитологического исследования;

— слепую биопсию брюшины правого купола диафрагмы, правого и левого латеральных каналов, стенок таза в области расположения яичников и дугласова пространства;

— биопсию (или удаление) подвздошных и парааортальных лимфатических узлов.

Согласно результатам исследований, адекватное интраоперационное стадирование у 1/3 пациенток позволяет выявить онкологические поражения в более тяжелой стадии. Интраоперационное стадирование является независимым фактором, влияющим на прогноз общей и безрецидивной выживаемости.

Циторедукции подвергаются пациентки с распространённостью опухолевого процесса, не позволяющей провести радикальную операцию. Размеры опухолевых образований после циторедуктивной операции существенно влияют на результаты последующей терапии и прогноз выживаемости пациенток. Средняя продолжительность жизни больных при максимальном размере остаточных опухолевых образований менее 0,5 см составляет 40 мес, при 0,5-2 см — 18 мес, при более 2 см — 6 мес. Размеры остаточных опухолей являются критерием оптимальности циторедукции.

Еще недавно циторедукция считалась выполненной оптимально, если максимальные размеры оставшихся опухолевых образований не превышали 1 см. Субоптимальной циторедукции соответствовал размер остаточной опухоли 1-2 см. При размерах оставшихся опухолевых масс более 2 см объем операции считался неоптимальным. Частота выполнения оптимальной циторедукции в ведущих клиниках мира колебалась в диапазоне от 23 до 54% всех проведенных с этой целью вмешательств. В настоящее время оптимальной считается циторедуктивная операция, в результате которой не остается визуально определяемых опухолевых очагов.

**— Какова дальнейшая тактика в случаях, когда проведение оптимальной циторедукции является затруднительным?**

— При неоптимальной циторедукции рекомендуются повторные хирургические вмешательства после проведения 3-4 курсов химиотерапии. Однако следует учитывать, что увеличение числа курсов предоперационной химиотерапии с 3-4 до 6 не улучшает выживаемость больных, но ухудшает условия выполнения операций за счет развития тканевого фиброза, индуцированного химиотерапией.

**— Является ли хирургическое вмешательство первым этапом терапии во всех без исключения случаях?**

— Нет, в онкологической практике иногда приходится сталкиваться с ситуациями, когда проведение хирургической операции на I этапе лечения не является целесообразным. Речь идет, как правило, о III-IV стадии распространённости неопластического процесса. В таких случаях лечение начинают с химиотерапии с обязательным последующим хирургическим вмешательством. По данным нескольких ретроспективных исследований II фазы, результаты применения такой стратегии лечения сопоставимы с результатами стандартного лечебного подхода.

**— Каковы основные принципы химиотерапии рака яичников?**

— Современная химиотерапия рака яичников первой линии предполагает назначение производных платины в адекватных дозах. Лидирующая роль цисплатина и карбоплатина в лечении этой патологии была подтверждена результатами метаанализа индивидуальных данных около 10 тыс. пациенток — участниц 45 рандомизированных исследований. Было показано, что выживаемость больных повышается в случае использования в начале лечения производных



Н.С. Бесова

платины по сравнению с химиотерапией без таковых. Достоверных различий эффективности цисплатина и карбоплатина не отмечено как в монотерапии, так и в комбинациях. Достаточно длительный период изучаются возможные преимущества применения препаратов данной группы в комбинациях с другими цитостатиками по сравнению с назначением их в монорежиме.

**— Является ли применение производных платины в комбинациях с другими цитостатиками более эффективным? Если да, то с какими препаратами их лучше сочетать?**

— Наиболее обширная доказательная база накоплена в процессе изучения эффективности комбинаций производных платины с антрациклинами и таксанами.

Изучению роли доксорубина в первой линии химиотерапии были посвящены два метаанализа. Первый включал 6 рандомизированных исследований, изучавших цисплатин в комбинации с циклофосфаном (СР) по сравнению с трехкомпонентным режимом: те же препараты + доксорубин (САР). Согласно результатам анализа индивидуальных данных каждой пациентки, эффективность режима САР была выше, чем режима СР, как по непосредственным, так и по отдаленным результатам лечения с абсолютным улучшением 2- и 5-летней выживаемости на 6% (с 50 до 56% и с 20 до 26% соответственно). Второй метаанализ включал более широкий спектр комбинаций с доксорубином и подтвердил преимущества этих режимов по сравнению с комбинациями, не содержащими антрациклины.

В то же время результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования ICON2 не подтвердили выводы метаанализов. Режимом контроля в данном исследовании была монотерапия карбоплатином в оптимальной дозе, соответствующая АУС6, режимом исследования — САР. Результаты лечения 1526 больных продемонстрировали равную эффективность монотерапии карбоплатином в расчетной по АУС6 дозе и режима САР в отношении как безрецидивной, так и общей выживаемости.

В дальнейшем появились публикации, посвященные анализу причин расхождения результатов приведенных исследований. С помощью математической модели были воспроизведены совокупные кривые выживаемости больных, включенных в метаанализы, в зависимости от лечебной комбинации (с антрациклинами или СР) и кривые выживаемости больных каждой группы (САР или карбоплатин в монорежиме) исследования ICON2. Затем было проведено сравнение полученных кривых. Кривые выживаемости больных, получавших лечение по схеме САР в рамках ICON2 и включенных в метаанализы, почти не отличались друг от друга. Но показатель выживаемости больных, получавших

карбоплатин, был значительно выше, чем у больных, получавших терапию в режиме СР, разовая доза цисплатина в котором составляла 50-60 мг/м<sup>2</sup>, что гораздо ниже эффективной. Таким образом, различие в полученных результатах может быть объяснено неравноценностью режимов контроля данных исследований: более низкая по сравнению с карбоплатином АUC6 эффективность режима СР, включавшего цисплатин в неадекватно низких дозах.

Уместно отметить, что комбинация СР на протяжении нескольких лет оставалась стандартом химиотерапии во всем мире и по-прежнему является таковым во многих российских клиниках. В настоящее время цисплатин в эту комбинацию включают уже в более высокой дозе (в частности, в США комбинация содержит циклофосфан 750 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, в России — циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>).

Дальнейшее развитие химиотерапии было связано с изучением и внедрением в клиническую практику таксанов. Рандомизированные исследования последних 10 лет показали, что сочетание паклитаксела с цисплатином достоверно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения по сравнению с комбинацией цисплатина и циклофосфана (режим СР). Замена цисплатина карбоплатином привела к снижению токсичности химиотерапии без ухудшения отдаленных результатов лечения. В итоге стандартом первой линии химиотерапии в США была признана комбинация паклитаксела в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> с карбоплатином по АUC5.

Исследование SCOTROC, посвященное сравнительному изучению комбинации карбоплатина АUC5 с доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> или паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup>, позволило установить, что доцетаксел является достойной альтернативой паклитакселу. Полученные данные могут быть использованы при индивидуализации лечения. Но и в отношении комбинирования производных платины с таксанами не удалось создать четкой системы научно обоснованных рекомендаций: результаты исследований ICON3, GOG132, GOG111 и OV10 не согласуются между собой. Так же, как и при изучении эффективности комбинаций препаратов платины с антрациклинами, причиной противоречивости итоговых результатов исследований, вероятнее всего, является более низкая эффективность контрольных режимов, использованных в GOG111 и OV10, по сравнению с контрольными режимами в исследованиях ICON3 и GOG132.

Таким образом, в настоящее время мировым стандартом химиотерапии первой линии признана комбинация паклитаксела в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> с карбоплатином по АUC5. Однако с учетом результатов некоторых крупных исследований (ICON3, GOG132) альтернативой может являться монотерапия производными платины в адекватных дозах: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин АUC6 каждые 3 нед; в этом случае таксаны должны быть обязательно использованы, но уже в составе последующих линий лечения по поводу рецидива.

**— В каком направлении проводится дальнейший научный поиск?**

— Активный поиск наиболее эффективной комбинации или схемы применения препаратов первой линии химиотерапии продолжается в таких направлениях, как:

— дальнейшее изучение эффективности трехкомпонентных комбинаций;

— создание новых схем и модификация режимов на основе уже имеющегося стандарта;

— изучение режимов, предусматривающих последовательное введение препаратов;

— изучение химиотерапии в режиме увеличения плотности дозы;

— внутривенная химиотерапия;

— изучение комбинаций традиционных цитостатиков с таргетными препаратами (бевацизумабом (Авастин), трастузумабом (Герцептин) и т. д.), с  $\gamma$ -интерфероном;

— изучение новых цитостатиков.

Конечными целями всех проводимых исследований являются максимальное увеличение продолжительности контроля роста опухоли и стремление к полному излечению. До настоящего времени максимальной остается продолжительность жизни больных, получавших лечение паклитакселом в комбинации с карбоплатином. Однако применение такой стратегии не обеспечивает в полной мере достижения поставленных конечных целей. Таким образом, очевидной становится необходимость повышения эффективности лечения местнораспространенного рака яичников. В этом аспекте перспективна разработка эффективной поддерживающей и консолидирующей терапии, которая обладает потенциальной возможностью значительно улучшить выживаемость больных.

**— Какой подход подразумевается под определением «консолидирующая терапия»?**

— Под консолидирующей терапией понимают относительно короткий курс лечения, направленный на поддержание ремиссии, достигнутой при индукционной терапии. Этот курс может включать высокодозную химиотерапию, лучевую терапию, внутривенное введение радиоактивного фосфора или антител, конъюгированных с радиоизотопами (иммунорадиотерапия). При применении этого метода руководствуются эмпирическим правилом: при достижении полной ремиссии в результате индукционной терапии допустимо проведение еще двух консолидирующих циклов. Накопленный в этой области опыт еще недостаточен. Предварительные результаты свидетельствуют, что ни один из видов консолидирующей терапии не повлиял на общую выживаемость больных, несмотря на то что, по предварительным результатам, лучевая и высокодозная химиотерапия способны улучшить показатель выживаемости больных без признаков прогрессирования болезни. На данном этапе проведение консолидирующей терапии не может быть рекомендовано для практического применения вне рамок клинических исследований.

**— Целесообразно ли проведение поддерживающей терапии?**

— Этот вопрос по-прежнему остается открытым. Ни механическое увеличение количества курсов индукционной химиотерапии, ни интраперитонеальное введение цисплатина в период ремиссии не привели к существенному увеличению времени до рецидивирования процесса или улучшению выживаемости больных. Только в исследовании M. Markman и соавт. получено достоверное удлинение безрецидивного интервала в группе больных, получивших 12 курсов терапии паклитакселом вместо 3 курсов. Однако это не отразилось на общей выживаемости и значительно ухудшило качество жизни больных. Выбор паклитаксела в качестве препарата для поддерживающего лечения обоснован патогенетически: известны его

антиангиогенные свойства и более выраженные по сравнению с производными платины противоопухолевая активность при мутации гена p53.

**— Вы упомянули об интраперитонеальном введении цитостатических препаратов. Имеет ли этот путь введения какие-либо преимущества по сравнению с внутривенным и в каких клинических ситуациях?**

— Этот способ введения цитостатиков и иммунных препаратов зиждется на идее достижения более высокой их концентрации в брюшной полости и купированию, эти эффекты реализуются только в поверхностном слое опухоли. Поэтому проведение локальной химиотерапии оправдано при размерах остаточных опухолевых очагов менее 1 см. Возможно, именно по причине несоблюдения данных условий не было достигнуто более выраженного эффекта при внутривенном введении препарата по сравнению с внутривенным в некоторых исследованиях. Исследования Armstrong и соавт. наиболее ярко продемонстрировало достоверное увеличение как времени до прогрессирования, так и общей выживаемости больных после проведения интраперитонеальной химиотерапии в комбинации с системной. Необходимо отметить, что подобная химиотерапия отличалась большей токсичностью.

**— Какие критерии оценки эффективности лечения и прогрессирования заболевания Вы используете в своей клинической практике?**

— Прежде всего регулярное мониторинговое обследование пациенток: гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза; рентгенографию органов грудной клетки, при необходимости — КТ или МРТ, ПЭТ.

Весьма удобен и широко применяется в комплексном обследовании больных для оценки эффективности терапии и выявления прогрессирования заболевания после окончания лечения метод определения уровня маркера СА125. На сегодня выработаны четкие критерии оценки объективной эффективности противоопухолевой терапии по уровню титра этого маркера, соответствующие критериям RECIST. 50% эффект терапии считается достигнутым, если наблюдается снижение уровня маркера на 50% по сравнению с исходным в двух последовательно взятых анализах. Этот результат должен быть подтвержден данными еще двух анализов (всего их 4).

Соответственно, если наблюдается снижение уровня СА125 на 75% и более в трех анализах, то достигнут 75% эффект. Такая зависимость свидетельствует в пользу прямой корреляции между титром СА125 в плазме крови и объективным эффектом терапии. Показатель имеет аналогичную чувствительность в отношении диагностики рецидива и может применяться с целью мониторинга в период ремиссии. Следует подчеркнуть, что стойкое изолированное повышение маркера на фоне ремиссии является показанием к тщательному вторичному обследованию больной, однако лечение можно начинать только при наличии рецидива, подтвержденного данными клинического обследования.

**— Какая тактика предусмотрена в случае диагностики рецидива?**

— Выбор второй линии лечения зависит от времени возникновения рецидива после окончания первой линии химиотерапии, режима первой линии,

общего состояния больной (с учетом тяжести сопутствующих заболеваний). Длительность бесплатинового интервала, то есть периода ремиссии без лечения, определяет чувствительность опухоли к препаратам платины. Он исчисляется с момента завершения химиотерапии первой линии до регистрации рецидива заболевания. Оптимальным является как можно более точное определение длительности этого временного интервала, что возможно только при условии адекватного мониторинга в период ремиссии. Чем дольше интервал без лечения, тем выше чувствительность развивающегося рецидива к препаратам платины.

Принято различать платиночувствительные (бесплатиновый интервал более 12 мес), частично платиночувствительные (бесплатиновый интервал более 6 мес), платинорезистентные (бесплатиновый интервал 3-6 мес) и платинорефрактерные (бесплатиновый интервал менее 3 мес) рецидивы рака яичников. Пациенткам первых двух групп назначают комбинированные режимы, содержащие производные платины. При платинорефрактерном рецидиве наблюдается абсолютная нечувствительность к производным платины. В этих случаях применяется в первую очередь липосомальный доксорубинин в качестве монотерапии. Общий эффект, как правило, составляет 20-52,6%. При платинорезистентных рецидивах, к и при рефрактерных, назначают монотерапию препаратами, которые не были использованы в первой линии терапии (липосомальный доксорубинин, гемцитабин, этопозид, топотекан).

**— Наталья Сергеевна, расскажите, пожалуйста, о новых перспективных препаратах.**

— Применение современных препаратов открывает новые возможности лечения злокачественных новообразований, в том числе и рака яичников. Для опухоли такой локализации характерна гиперэкспрессия эпидермального фактора роста в 35-70% случаев, что позволяет рассчитывать на эффективность его ингибиторов, таких как gefitinib (Иресса), erlotinib (Тарцева), cetuximab (Эрбитукс).

В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по изучению эффективности иматиниба (Гливекка) — специфического конкурентного ингибитора рецепторной c-kit-тирозинкиназы, трастузумаба (Герцептина) — ингибитора Her2/neu, пертузумаба, лапатиниба — ингибиторов Her2 и Her1 как в монорежиме, так и с химиотерапией; возобновлено изучение бевацизумаба (Авастина).

С 2005 г. начаты исследования нового цитостатика — ДНК-связывающего препарата трабектедина (Йонделиса) — в еженедельном режиме во второй-третьей линии терапии рака яичников. По предварительным результатам, у 52 больных время до прогрессирования составило 5,1 мес, общий эффект — 28,8%. Результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что добавление трабектедина к липосомальному доксорубину достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни с 5,8 до 7,3 мес.

Таким образом, повышение эффективности современной химиотерапии, появление в последние годы ряда новых препаратов, в том числе таргетных, позволяют надеяться на дальнейшие успехи в лечении диссеминированных форм рака яичников.