

УДК 618.11-006

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-3

## Рецидивы рака яичников, классификация, общие принципы лечения

Л. А. Арутюнян<sup>1</sup>, Г.А. Джилавян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЕГМУ им. Мхитара Гераци, кафедра онкологии,  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Институт хирургии им. Микаеляна  
0052, Ереван, ул. Э.Асратяна, 9

<sup>2</sup>АОЗТ МЗ РА Национальный центр онкологии  
им. В.А.Фанарджяна  
0052, Ереван, ул.Фанарджяна, 76

*Ключевые слова:* рецидив рака яичников, классификация, химиотерапия, сроки начала химиотерапии

Рак яичников является одним из самых агрессивных и тяжело поддающихся лечению онкологических заболеваний. Проблема диагностики и лечения новообразований яичников является одной из самых актуальных в онкогинекологии. Эта патология является одним из наиболее распространенных гинекологических раковых заболеваний, занимая третье место после рака шейки матки и матки. Рак яичников является седьмым по распространенности раком среди женщин [10].

По оценкам Американского онкологического общества, в 2020 году будет диагностировано около 21 750 новых случаев рака яичников и 13940 женщин умрут от рака яичников в Соединенных Штатах [19]. Среди стран Азии самый высокий уровень рака яичников наблюдался в Китае (14,60% всех случаев), Индии (11,33% всех случаев). Сингапур, Казахстан и Бруней имеют самый высокий стандартизированный уровень заболеваемости раком яичников [17].

Несмотря на длительный период изучения проблемы диссеминированных процессов в яичниках и очевидные достижения в лечении данной патологии, по-прежнему невысокими остаются показатели общей выживаемости у таких больных. В проблеме рака яичников до настоящего времени сохраняются основные тенденции, определяющие высокую смертность и невысокие показатели 5-летнего излечения: отсутствие возможностей раннего выявления; высокий уровень рецидивирования; ограниченные возможности радикального хирургического вмешательства и эффективной лекарственной терапии.

Неудовлетворительные результаты лечения больных раком яичников объясняются высокой частотой развития рецидивов и метастазов после первичной терапии. Важно подчеркнуть, что в 80% наблюдений больные с распространенными формами рака яичников на начальном этапе достаточно успешно поддаются хирургическому и химиотерапевтическому лечению. Однако у 60 – 80% таких пациентов спустя 6 – 24 мес. развивается рецидив заболевания. Это неминуемо приводит к быстрому прогрессированию заболевания, развитию тяжелых осложнений (кишечная непроходимость, асцит, кахексия) и летальному исходу [2,9,13]. Прогноз у таких больных зависит от ряда факторов, важнейшими из которых являются длительность безрецидивного периода, локализация и размер рецидивной опухоли, наличие и локализация метастазов, чувствительность опухоли к химиотерапии первой и последующих линий. Одним из факторов, определяющих риск рецидива у пациента, является стадия заболевания при постановке диагноза. Если у больных I– II стадиями вероятность рецидива составляет 10–30%, то при III– IV стадиях этот показатель составляет от 70 до 95 % [5,13].

К причинам возникновения рецидивов рака яичников относятся: выявление заболевания в распространенной форме, гистотип опухоли, прогностически неблагоприятные факторы, такие как низкая дифференцировка, невыраженность лекарственного патоморфоза (в случае неoadъювантного лекарственного лечения), неадекватное первичное лечение, ошибки в наблюдении за больными в процессе и после окончания первичного лечения [5,14].

Для планирования тактики лечения рецидивов рака яичников важным условием является их правильная классификация. На основании накопленных данных в последние годы классификация рецидивов рака яичников претерпела некоторые изменения. Если ранее все пациенты делились на две большие группы [3]: с рецидивом, выявленным более 6 мес. после I линии терапии, – платиночувствительные, или поздние, и платинорезистентные, с интервалом менее 6 мес., которые относились к ранним рецидивам, то в дальнейшем начали использовать более детальную характеристику. В зависимости от времени констатации рецидива стали выделять платиночувствительные, потенциально (частично) платиночувствительные, платинорезистентные и рефрактерные формы заболевания [4].

В зависимости от типа рецидива некоторые авторы различают следующие группы больных [6]:

1. Рецидивирующий рак яичников, потенциально чувствительный к производным платины. В эту группу входят больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии I линии с включением производных платины, у которых прогрессирование наступило более чем через 6 мес. после прекращения лечения. У больных рецидивирующим

раком яичников имеется шанс достигнуть высокой эффективности при повторном применении препаратов платины.

2. Платинорезистентный рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии I линии платиной, у которых прогрессирование наступило в течение 6 мес. после прекращения лечения.

3. Персистирующий рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие частичной регрессии при проведении химиотерапии I линии с включением производных платины, т. е. больные, у которых сохраняется повышенный уровень СА-125 или определяются проявления болезни. Персистирующий рак яичников при длительном периоде до прогрессирования также может успешно отвечать на повторное назначение платиновых производных.

4. Платинорефрактерный рак яичников. В эту группу входят больные, у которых не получен эффект от химиотерапии I линии с включением препаратов платины, а также больные, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии I линии.

В настоящее время принята наиболее удобная классификация рецидивов рака яичников, в основе которой лежит длительность периода от момента окончания платиносодержащей химиотерапии до возникновения признаков прогрессирования [8]. Выделяют следующие типы рецидивов:

- платиночувствительный рецидив: длительность бесплатинового интервала превышает 6 месяцев;
- платинорезистентный рецидив: длительность бесплатинового интервала составляет менее 6 месяцев;
- платинорефрактерный рецидив: прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время химиотерапии первой линии либо сразу после ее завершения.

Терапия рецидивов представляет собой наиболее дискуссионный раздел онкогинекологии. Более или менее четко можно сформулировать лишь стратегические задачи, общие для подавляющего большинства онкологических больных с диссеминированной болезнью: терапия рецидивов носит паллиативный характер и, с учетом этого, ее основными целями являются продление жизни и улучшение ее качества за счет уменьшения или, по возможности, полного устранения симптомов, обусловленных опухолевым ростом. Однако тактические вопросы, в частности кого, как и когда лечить по поводу рецидивов рака яичников, пока не решены, о чем свидетельствует полное отсутствие каких бы то ни было указаний на этот счет, например, в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии [7]. Одним из нерешенных вопросов остается объективность оценки рецидива заболевания. Согласно критерию, разработанному GCIIG, рецидив может регистрироваться не только по клиническим симптомам

или результатам лучевых методов диагностики, но и по повышению СА-125 [18].

Прогрессированием рака яичников является наличие любого из нижеуказанных критериев: клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование; прогрессирование по росту СА-125, подтвержденное повторным анализом с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:

- рост СА-125 в два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы,
- рост СА-125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации СА-125 не зафиксировано.

Важнейшая проблема при рецидивировании – время начала лечения II линии. Остается открытым вопрос о целесообразности начала терапии II линии только на основании повышения уровня СА-125. Тюляндин С. А. с соавт. (2015) в практических рекомендациях по лекарственному лечению рака яичников подчеркивает, что критерии прогрессирования рака яичников не являются показанием для начала новой линии химиотерапии, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности платинового интервала. Показанием для химиотерапии II и последующих линий является рост очагов при наличии жалоб со стороны больной, связанных с прогрессированием опухолевого процесса [8]. Ряд авторов показали, что раннее начало терапии не улучшает результаты лечения больных с рецидивом рака яичников, в то же время начало терапии при появлении радиологических и клинических проявлений рецидива не ухудшает прогноз заболевания, но обеспечивает лучшее качество жизни пациентки и отодвигает начало терапии на 5 месяцев по сравнению с началом лечения при повышении СА-125. Назначение терапии только при повышении маркера неизбежно ухудшает качество жизни больного. Рано начиная терапию рецидива можно получить последующий рецидив в более ранние сроки, чем в случае позднего начала при появлении симптомов заболевания. Поэтому оппоненты в своих клинических решениях о начале проведения химиотерапии в первую очередь опираются на клинические данные и лишь во вторую – учитывают динамику СА-125 [12,14]. С другой стороны, принимая во внимание довольно четкую взаимосвязь между ростом СА-125 и последующим прогрессированием болезни, может обсуждаться немедленное начало противоопухолевой терапии [14].

Несмотря на появление новых химиопрепаратов и схем, а также наличие существенных разногласий в отношении тактики лечения больных с рецидивами рака яичников, следует констатировать достаточно скромные показатели эффективности последующей противорецидивной терапии — от 14 до 22 % [15].

При этом частота ответа на последующее лечение находится в прямой зависимости от длительности безрецидивного (treatment-free interval — TFI) и платинового (platinum-free interval — PFI) интервалов. Бесплатиновый интервал рассчитывается от даты последнего введения производного платины до прогрессирования заболевания (маркерного рецидива или появления новых очагов по результатам обследования). E. Pujade-Lauraine et al. [16], изучая результаты терапии 583 больных с распространенными стадиями рака яичников, показали, что независимыми предикторными факторами при терапии рецидивов являются длительность безрецидивного промежутка и ответ на терапию I линии. Уровень ответа у пациенток со стабилизацией заболевания и безрецидивным интервалом менее 12 мес. колебался от 24 до 35%. При интервале более 12 мес. ответ на лечение был у 52—62% пациенток [16].

Рецидив рака яичников, как правило, является химиорезистентным и многими авторами рассматривается как неизлечимое заболевание, при котором медиана продолжительности жизни составляет 8 – 15 мес., а общая 5-летняя выживаемость не превышает 20 – 35%. Только у 15% больных образовавшиеся рецидивные опухоли сохраняют способность отвечать на стандартное химиотерапевтическое лечение [1].

В лечении рецидивов распространенного рака яичников существуют следующие особенности: в отличие от стандарта первичного лечения нельзя быть до конца уверенным, что больная получит 6–8 курсов запланированной терапии. Также нельзя исключить тот факт, что проведение более 6 курсов химиотерапии одним цитостатиком приведет к возникновению вторичной резистентности и окажет скорее отрицательное, нежели иное воздействие на результаты лечения [5]. Цель лечения второй линии терапии при возникновении рецидива – продлить выживаемость, отложить симптоматическое прогрессирование заболевания, а также улучшить качество жизни больных.

Химиорезистентность рецидивов рака яичников диктует необходимость применения моноагентов или комбинаций с учетом различных механизмов действия и профилей токсичности полученного первичного и предполагаемого противорецидивного лечения. Все препараты, применяемые во II линии химиотерапии, должны соответствовать таким требованиям, как отсутствие кумулятивной токсичности, перекрестной резистентности, обладать доказанной клинической эффективностью и иметь удобный режим применения.

Последовательность в назначении того или иного режима химиотерапии может оказывать непосредственное влияние на эффективность, безопасность дальнейшего лечения и отдаленные результаты. Большинство исследований новых препаратов и их комбинаций направлены на поиск схем, которые позволят пролонгировать ремиссию или стабилизацию процесса, снизить имеющуюся токсичность без ухудшения качества жизни

больных [4]. Поскольку многие женщины с рецидивирующим раком яичников получают химиотерапию в течение длительного периода времени, иногда непрерывно, токсичность терапии является основным фактором при принятии решений о лечении [13].

Таким образом, анализ литературы показывает, что до настоящего времени нет единого мнения относительно классификации рецидивов заболевания, оптимальных сроков определения безрецидивного периода, сроков начала и тактики лечения данной патологии. Следовательно, исследования, направленные на усовершенствование диагностики и тактики лечения рецидивов рака яичников, по-прежнему остаются актуальными в онкогинекологии.

*Поступила 27.12.22*

## **Չվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվներ, դասակարգում, բուժման ընդհանուր սկզբունքներ**

**Լ.Ա.Հարությունյան, Գ.Ա.Ջիլավյան**

Ներկայացված է գրականության ակնարկ ձվարանների կրկնվող քաղցկեղի դեղորայքային բուժման ժամանակակից մոտեցումների վերաբերյալ: Վերլուծվում են ձվարանների քաղցկեղի ռեցիդիվների դասակարգման և բուժման ընդհանուր սկզբունքները: Տրված են առկա տեսակետները հիվանդության առաջընթացի ֆիքսման սկզբի, բուժման մեկնարկի օպտիմալ ժամկետների վերաբերյալ:

## **Recurrence of Ovarian Cancer, Classification, General Principles of Treatment**

**L. A. Harutyunyan, G. A. Jilavyan**

A review of the literature on modern approaches to the drug treatment of recurrent ovarian cancer is presented. The general principles of classification and treatment of ovarian cancer relapses are analyzed. The existing points of view regarding the beginning of fixing the progression of the disease, the optimal timing of the start of treatment are given.

## **Литература**

1. *Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Антонова И. Б., Кузнецов И. Н., Алишкова О. И., Герфанова Е. В.* Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2015, 4(3), с. 73-8.

2. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Алешикова О.И., Кузнецов И.Н.* Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников. *Практическая онкология*, 2014, т. 15, 4.
3. *Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Арджа А.Ю., Адамян М.Л., Якубова Д.Ю.* Эффективность и безопасность стандартных схем химиотерапии первичного и рецидивирующего рака яичников. *Современные проблемы науки и образования*, 2019, 3.
4. *Новикова Е.Г., Корнеева И.А., Московская Е.Ю.* Рецидивы рака яичников: пролонгация бесплатинового интервала с использованием еженедельной схемы введения гикамтина (топотекан). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;(1):113-118. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2011-01-113-118>
5. *Новикова Е.Г., Московская Е.Ю.* Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2015, 4(3), с.59-67. <https://doi.org/10.17116/onkolog20154359-67>
6. *Покатаев И. А., Стенина М. Б., Чития Л. В., Жордания К. И., Тюляндин С. А.* Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников. *Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН*, 2009, т. 20, 2, с 34-39.
7. *Стенина М.Б.* Спорные вопросы в лечении рака яичников. *Трудный пациент*, 2007, 3.
8. *Тюляндин С. А., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А., Любченко Л. Н., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М. и соавт.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников. *Злокачественные опухоли*, 2015, 4 (спец.выпуск), с. 116–126. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-116-126.
9. *Урманчеева А.Ф.* Лекарственная терапия рецидивирующего рака яичника (обзор литературы), *Сибирский онкологический журнал*, 2010, 3 (39).
10. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 2018, 68(6):394–424.
11. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 2018, 68(6):394–424.
12. *Coleman R. L., Oza A. M., Lorusso D. et al.* Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017, 390(10106):1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
13. *Colombo N., Lorusso D. and Scollo P.* Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul, 27(6): 1134–1140. doi: 10.1097/IGC.0000000000001023.
14. *Friedlander M., Matulonis U., Gourley C. et al.* Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 2018, 119(9):1075-1085. doi: 10.1038/s41416-018-0271-y.
15. *Fruscio R., Garbi A., Parma G. et al.* Randomized phase III clinical trial evaluating weekly cisplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2011, 103(4):347-351.

16. *Pujade-Lauraine E., Lederman J. A., Selle F. et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, vol. 18, no. 9. p. 1274-1284.
17. *Razi S., Ghoncheh M., Mohammadian-Hafshejani A., Aziznejhad H., Mohammadian M., Salehiniya H.* The incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in Asia. *Cancer-medicalscience*, 2016, 10:628.
18. *Rustin G., van der Burg M. E.* MRC oV05/EoRTC 55955 ovarian cancer trial of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment. *Inter. J. Gynecol. Cancer*, 2009, vol. 19, Suppl. 2, A. 636.
19. SEER Cancer Statistics Factsheets: Ovary Cancer. National Cancer Institute, Bethesda, MD.