



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ  
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению  
больных раком яичников, маточной трубы или  
первичным раком брюшины**

**Утверждено  
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

## **Оглавление**

1. Методология
2. Классификация, принципы диагностики
3. Лечение
  - 3.1. Лечение I-II стадий
  - 3.2. Лечение III-IV стадий
  - 3.3. Лечение рецидивов рака яичников
4. Принципы динамического наблюдения после проведенного лечения

### **1. Методология**

#### ***Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:***

поиск в электронных базах данных

#### ***Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:***

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, Pubmed и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

#### ***Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:***

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

*Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)*

<b><i>Уровень и тип доказательности</i></b>	
I	Доказательства полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
<b><i>Градация рекомендаций</i></b>	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными

C	Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств присваиваемой публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

**2. Классификация, принципы диагностики**

**Гистологические типы злокачественных эпителиальных опухолей яичников (ВОЗ 2003):**

- серозная карцинома,
- эндометриоидная карцинома,
- муцинозная карцинома,
- светлоклеточная карцинома,
- злокачественная опухоль Бреннера,
- переходноклеточная карцинома,
- плоскоклеточная карцинома,
- смешанная эпителиальная карцинома,
- недифференцированная карцинома.

**Стадирование рака яичников**

Таблица 2. Стадирование рака яичников по TNM и FIGO\* (7-е издание, 2010)

TNM	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
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: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
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 трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.

T2b	IIb	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T2c	IIc	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах.
T3a	IIIa	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза.
T3b	IIIb	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении.
T3 и/или N1	IIIc	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (подчревных, общих/наружных подвздошных, боковых крестцовых, парааортальных или паховых лимфоузлах)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы). Примечание: метастазы в капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV

\* Международная Федерация Акушерства и Гинекологии (FIGO) изменила стадирование рака яичников с 1 января 2014 г. Изменения достаточно существенны. Например, вводятся три варианта IC стадии, три варианта IIIa стадии, а также два варианта IV стадии. Практические рекомендации по диагностике и лечению рака яичников основаны на прежней классификации FIGO, которая в настоящее время используется на территории РФ. Новая классификация FIGO опубликована и доступна по ссылке [https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging\\_1.10.14.pdf](https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf)

### **Диагностика рака яичников**

Диагноз рака яичников устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен во время операции или путем взятия биопсии на дооперационном этапе.

*Минимальный объем обследования:*

- физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;
- сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза,
- клинический анализ крови,
- общий анализ мочи,
- коагулограмма,
- биохимический анализ крови с показателями функции печени и почек,
- анализ крови на СА125,
- для женщин до 40 лет показан анализ крови на АФП и бета-хорионический гонадотропин для исключения герминогенных опухолей, а также анализ крови на ингибин для исключения стромальных опухолей,
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза,
- рентгенография органов грудной клетки;
- ФГДС,
- колоноскопия,
- консультация гинеколога и химиотерапевта

- УЗИ молочных желез у женщин моложе 40 лет или маммография у женщин старше 40 лет

#### *Оптимальный объем обследования*

Оптимальный объем обследования предполагает выполнение минимального объема, дополненного следующими диагностическими процедурами:

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
- определение HE4 в сыворотке крови;
- в случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно рак молочной железы, яичников, а также опухолей, встречающихся при синдроме Линча) целесообразно генетическое консультирование и анализ крови для определения герминальных мутаций двух генов *BRCA* или *MLH1* и *MSH2* при подозрении на синдром Линча.

#### *Дополнительное обследование*

При наличии показаний выполняют следующие дополнительные диагностические процедуры.

- Забор мазков с шейки матки и из канала шейки матки
- Забор аспирата из полости матки
- Пункция заднего свода влагалища
- УЗИ над- и подключичных, подмышечных, паховых, забрюшинных лимфатических узлов, щитовидной железы
- Срочное интраоперационное морфологическое исследование
- Цервикогистероскопия
- Пункция опухоли под контролем УЗИ (для распространенных стадий)
- Раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала
- Парацентез
- Экскреторная урография
- Магнитно-резонансная томография брюшной полости и/или малого таза с контрастным усилением
- Ирригоскопия
- Диагностическая лапароскопия
- Ренография
- Цистоскопия
- Консультация уролога
- Консультация специалистов (терапевта, эндокринолога и др.)
- Спирометрия
- Сцинтиграфия костей скелета
- МРТ головного мозга с внутривенным усилением у больных с симптомами метастатического поражения головного мозга
- Исследование крови на резус-фактор
- Определение группы крови
- Определение в сыворотке крови антител к *Treponema pallidum*
- Определение в сыворотке крови антител к ВИЧ
- Определение в сыворотке крови антигена HBsAg

- Определение в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С
- Определение в сыворотке крови опухолевых маркеров СА 19-9, РЭА, СА 72-4
- Исследование гормонов щитовидной железы
- Исследование половых гормонов
- Цитологическое исследование мазков с шейки матки и из канала шейки матки
- Цитологическое исследование аспирата из полости матки (Pipelle)
- Цитологическое исследование материала, полученного при пункции заднего свода влагалища
- Цитологическое исследование выпота из серозных полостей (при его наличии)
- Цитологическое исследование смывов или отпечатков с брюшины (интраоперационное)
- Консультация, пересмотр цитологических препаратов
- Патоморфологическое исследование соскоба из полости матки, цервикального канала
- Патоморфологическое исследование биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании
- Патоморфологическое исследование операционного материала (срочное исследование)
- Изготовление и патоморфологическое исследование операционного материала (плановое исследование)
- Консультация, пересмотр стекол патоморфологических препаратов

Окончательное стадирование по TNM и FIGO осуществляется после лапаротомии (таблица 2).

### **3. Лечение рака яичников**

Лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе. Оптимальный объем циторедуктивной операции предполагает выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса. Оптимальной считается циторедукция с максимальным диаметром остаточных опухолевых образований не более 1 см. Желательно выполнение срочного гистологического исследования для определения гистологического строения опухоли.

#### **3.1. Лечение стадий I и II**

На первом этапе лечения показана экстирпация матки с двусторонним удалением придатков, удаление большого сальника, ревизия брюшной полости с выполнением всех процедур хирургического стадирования.

*Процедуры хирургического стадирования.*

- Выполнение срединно-, нижнесрединной лапаротомии с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и обеспечения адекватного доступа к большому сальнику

- Если морфологическое заключение о наличии рака не получено до операции, лапаротомию следует проводить со срочным интраоперационным морфологическим исследованием.
- Если обнаружен асцит, жидкость аспирируют для цитологического исследования. При отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование мазков с брюшины (в том числе с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза).
- Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейку, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают, все подозрительные участки подвергают биопсии. Вся поверхность брюшины должна быть осмотрена. Спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен.
- Даже если проведенный осмотр не подтвердил наличие метастазов, выполняют биопсию брюшины боковых поверхностей малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы.
- Показано селективное удаление тазовых и парааортальных лимфатических узлов, даже если лимфоузлы выглядят интактными. При выявлении метастазов в лимфатических узлах должна быть выполнена тотальная подвздошная и парааортальная лимфаденэктомия. Подлежат удалению тазовые лимфоузлы, локализующиеся в области наружных и внутренних подвздошных сосудов и медиальнее, в obturatorной ямке, впереди от obturatorного нерва и, предпочтительно, в области общих подвздошных сосудов и латеральнее, а также парааортальные и паракаваальные лимфоузлы билатерально до уровня почечных сосудов.
- Удаление большого сальника является обязательным и выполняется на уровне большой кривизны желудка.
- Удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и в случае подозрения на его поражение.

Тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия), в виде исключения возможна у молодых больных раком яичников IA стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах, когда реально тщательное диспансерное наблюдение. При получении эндометриоидного гистотипа в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия.

Решение о проведении химиотерапии после операции основано на стадии процесса и морфологии опухоли:

- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G1 и несветлоклеточным гистологическим типом не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии;
- больные с IA, IB стадиями, которым не выполнены процедуры хирургического стадирования, требуют проведения шести курсов адьювантной платиносодержащей химиотерапии;
- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G2-3 или светлоклеточным гистологическим типом требуют проведения шести курсов

адъювантной платиносодержащей химиотерапии; лечебная платиносодержащая химиотерапия показана всем больным, начиная с IC стадии.

*Минимальный объем адъювантной / I линии химиотерапии:* карбоплатин AUC6-7 в/в в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов или режим CAP (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов). Комбинация CP (производное платины и циклофосфан) не рекомендуется к использованию у больных раком яичников в связи с более низкой клинической эффективностью.

Ниже представлены *оптимальные режимы адъювантной / I линии химиотерапии:*

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-ый день, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час в 1,8,15-ый дни, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час еженедельно, карбоплатин AUC 2 в/в 1 час еженедельно 18 введений

### **3.2. Лечение стадий III и IV**

Лечение целесообразно начинать с выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе. Оптимальный объем циторедуктивной операции предполагает выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса. Хотя влияние системной тазовой и парааортальной лимфаденэктомии на продолжительность жизни еще не доказана, ряд исследований свидетельствуют об улучшении отдаленных результатов лечения при ее выполнении больным, прооперированным в оптимальном объеме. При IV стадии расширенное хирургическое лечение показано в случае, если возможно выполнить полное удаление всех очагов (или по крайней мере до максимального размера  $\leq 1$  см).

В случае, если на первом этапе выполнение оптимальной циторедуктивной операции (с максимальным размером остаточных опухолевых узлов  $< 1$  см) маловероятно, следует начинать лечение с химиотерапии. К таким больным могут относиться больные с плохим соматическим статусом, наличием тяжелой сопутствующей патологии, а также больные с крайне выраженной распространенностью опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции.

Эти больные нуждаются в выполнении промежуточной циторедуктивной операции в возможно короткие сроки (после 2-3 курсов индукционной химиотерапии). После операции больным проводится дополнительно 3-4 курса химиотерапии по той же схеме.

Всем больным раком яичников III-IV стадии за исключением абсолютных противопоказаний показано проведение химиотерапии I линии.

*Минимальный объем I линии химиотерапии:* карбоплатин AUC6-7 в/в в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов или режим CAP (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов). Комбинация CP (производное платины и циклофосфан) не рекомендуется к



использованию у больных раком яичников в связи с более низкой клинической эффективностью.

Ниже представлены *оптимальные режимы 1 линии химиотерапии*:

- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-ый день, карбоплатин АUC 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов\*;
- Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов\*;
- Паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час в 1,8,15-ый дни, карбоплатин АUC 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов\*;
- Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов\*;
- Паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 час еженедельно, карбоплатин АUC 2 в/в 1 час еженедельно 18 введений\*
- Паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в 3 часа в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-ой день, паклитаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8-ой день 21-дневного курса\*\*, 6 курсов

\* При III стадии в случае наличия после циторедуктивной операции макроскопически определяемых остаточных опухолевых узлов более 1 см (или циторедуктивная операция не выполнена и не планируется в ближайшем будущем) и при всех IV стадиях оптимально добавление к внутривенной химиотерапии бевацизумаба. Бевацизумаб используется в дозе 7,5-15 мг/кг в/в с интервалом 3 недели в течение 12-15 месяцев (или до прогрессирования, если оно наступит раньше), начиная с I или II курса химиотерапии.

\*\* Внутривенная химиотерапия используется только в случае выполнения первичной циторедуктивной операции с максимальным размером остаточных опухолевых узлов не более 1 см.

В случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка назначения монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (см. таблицу 3). Поскольку эффективность химиотерапии в этом случае низка, альтернативой может служить поддерживающая симптоматическая терапия или участие в клинических исследованиях.

Во всех других случаях целесообразно прекратить лечение после проведения шести (максимум восьми) курсов химиотерапии и перейти к проведению динамического наблюдения до признаков прогрессирования заболевания. Поддерживающая терапия за исключением бевацизумаба оказалась неэффективной\*.

\* Другие таргетные препараты, показавшие эффективность в первой линии терапии рака яичников (пазопаниб, нинтеданиб) не могут быть рекомендованы в данном документе до тех пор, пока не будут зарегистрированы Минздравом по данному показанию.

### **3.3. Лечение рецидивов рака яичников**

Прогрессированием (или развитием рецидива) рака яичников является наличие любого из нижеуказанных критериев:

- 1) клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование;
- 2) прогрессирование по росту СА125, подтвержденное повторным анализом с интервалом не менее 1 недели, с соблюдением следующих условий:
  - рост СА125 в два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы,

- рост СА125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации СА125 не зафиксировано.

Критерии прогрессирования рака яичников НЕ являются показанием для начала химиотерапии II и последующих линий, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности бесплатинового интервала.

Рост очагов по данным объективных методов обследования и при наличии жалоб со стороны больной, связанных с прогрессированием опухолевого процесса, является показанием для химиотерапии второй и последующих линий. Выбор режима химиотерапии основан на длительности бесплатинового интервала, который рассчитывается от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования. 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.

При платиночувствительном рецидиве заболевания показано назначение комбинации производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной больной (см. таблицу 3). При длительности бесплатинового интервала более 12 месяцев возможно повторное назначение комбинации производного платины и таксанов для лечения рецидива. При длительности бесплатинового интервала от 6 до 12 месяцев возможна монокимиотерапия неплатиновым(и) препаратом(ами), но это предполагает назначение производного платины в последующем при возникновении второго рецидива.

При длительности бесплатинового интервала менее 6 месяцев, включая случаи платинорефрактерного рака, показано либо симптоматическое лечение, либо попытка монокимиотерапии неплатиновым препаратом (таблица 3).

При использовании в качестве химиотерапии первой линии бестаксановой комбинации включение таксанов в качестве химиотерапии второй линии является предпочтительным (в комбинации с производными платины при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапии таксанами при платинорезистентном).

Алгоритм назначения лечения при последующих рецидивах заболевания аналогичен вышеописанному.

Отдельные больные могут рассматриваться как кандидаты для повторных циторедуктивных вмешательств при соблюдении следующих условий:

- длительность бесплатинового интервала более 6 месяцев,
- удовлетворительное общее состояние,
- отсутствие асцита (до 500 мл),
- полный объем предыдущей операции (без макроскопически определяемой остаточной опухоли).

На эффективность данной стратегии указывают небольшие проспективные и ретроспективные данные, лишенные группы контроля.

Таблица 3. Допустимые режимы химиотерапии II и последующих линий (средняя продолжительность химиотерапии второй линии составляет 4-6 курсов)\*

Показания	Режим химиотерапии
Бесплатиновый интервал более 6 месяцев	Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> или карбоплатин АUC 5-6 в/в в 1-ый день 21 дневного курса в сочетании с одним из нижеследующих препаратов: - паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21 дневного курса (или 60-80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1,8,15-ый дни 21 дневного курса), - доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21 дневного курса, - доксорубин 40-50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21 дневного курса, - липосомальный доксорубин 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-ый день 21-дневного курса, - гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1,8-ой дни 21 дневного курса, - винорельбин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1,8-ой дни 21 дневного курса, - этопозид 100 мг внутрь в 1-7-ой дни 21 дневного курса, - топотекан 0,75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-3-ий дни 21 дневного курса.
Бесплатиновый интервал <6 мес, включая платинорефрактерный рак	I. Химиотерапия одним из следующих препаратов: - этопозид 100 мг внутрь в 1-10 дни 21 дневного курса, - доксорубин 50-60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1 день 21 дневного курса, - винорельбин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1,8 дни 21 дневного курса, - топотекан 1,25 мг/м <sup>2</sup> 1-5 дни 21-дневного курса, - липосомальный доксорубин 40-50 мг/м <sup>2</sup> в 1-ый день 28 дневного курса, - гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> 1,8,15 дни 28-дневного курса, - паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1,8,15 дни 21 дневного курса. II. Метронормальная химиотерапия: метотрексат 2,5 мг внутрь два раза в день два дня в неделю и эндоксан 50 мг внутрь ежедневно без перерыва III. Гормонотерапия: летрозол 2,5 мг в сутки внутрь, тамоксифен 40 мг в сутки внутрь, мегестрол 160 мг в сутки внутрь Симптоматическая терапия.

\*Добавление бевацизумаба (в дозе 7,5-15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели до прогрессирования) к химиотерапии второй линии является оптимальной опцией для всех больных с рецидивами рака яичников. Другие таргетные препараты, показавшие эффективность при рецидивах рака яичников (цедираниб, тробананиб) не могут быть рекомендованы в данном документе до тех пор, пока не будут зарегистрированы Минздравом по данному показанию.

### ***Лечение отдельных гистологических типов рака яичников***

Учитывая сравнительно низкую эффективность химиотерапии при муцинозном и светлоклеточном раке, ниже представлены некоторые альтернативные режимы химиотерапии как первой линии, так и рецидивов для этих гистологических типов:

- иринотекан 60 мг/м<sup>2</sup> в 1,8,15 дни + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1 день 28 дневного курса,
- оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1 день+ капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-14 дни 21 дневного курса,
- иринотекан 140 мг/м<sup>2</sup> + митомицин 7 мг/м<sup>2</sup> в 1 день 21 дневного курса.

### ***Лучевая терапия***

Рак яичников является чувствительным к лучевой терапии. Однако современные клинические исследования по эффективности лучевой терапии при рецидивах рака яичников практически отсутствуют. Тем не менее, некоторые несерьезные гистологические

типы, например, светлоклеточный, муцинозный или эндометриоидный гистотипы по некоторым данным в 90% случаев локализируются в тазу, а метастазирование может быть ограничено регионарными лимфатическими узлами. В условиях резистентности муцинозных и значительной части светлоклеточных карцином к лекарственной терапии, применение лучевой терапии на рецидивные очаги и метастазы является целесообразным. Проспективные клинические исследования, посвященные данному вопросу, практически отсутствуют, что во многом связано с относительной редкостью этих гистологических типов.

Существует достаточное количество доказательств эффективности паллиативного облучения с частотой объективных эффектов до 85% у больных раком яичников, прогрессирующим после множества линий химиотерапии. Это свидетельствует о целесообразности применения лучевой терапии на прогрессирующие очаги опухоли при отсутствии перспектив лекарственного лечения.

Применяется дистанционная лучевая терапия в следующих режимах:

- конвенциональная лучевая терапия СОД 50Гр ( R-графия, КТ, 2D – 2,5D)
- конформная лучевая терапия СОД 60Гр (КТ или МРТ, 3D, ускорительный комплекс с МЛК).

#### **4. Принципы динамического наблюдения после проведенного лечения**

Принципы динамического наблюдения за больными раком яичников после проведенного лечения до конца не определены. Результаты крупного международного исследования MRC OV-05 продемонстрировали отсутствие необходимости тщательного инструментального обследования больных с целью максимально раннего выявления рецидива. Целесообразно начало химиотерапии второй линии (и последующих линий) при появлении клинических симптомов у больной. Раннее начало химиотерапии второй линии, например, при возникновении маркерного рецидива, не увеличивает продолжительность жизни, но ухудшает ее качество в связи с возникновением побочных эффектов. С другой стороны, возможна польза от оптимально выполненных повторных циторедукций при возникновении рецидива у больных, которым ранее выполнена полная циторедуктивная операция (без остаточной опухоли) и длительность бесплатинового интервала после окончания химиотерапии составила более 1 года. По этой причине члены рабочей группы предлагают следующий алгоритм наблюдения за больными:

- анализ крови на СА125 1 раз в 3 месяца в течение двух лет, 1 раз в 4 месяца в течение третьего года, далее каждые 6 месяцев,
- осмотр гинеколога 1 раз в 3 месяца в течение двух лет, 1 раз в 4 месяца в течение третьего года, далее каждые 6 месяцев,
- углубленное обследование (УЗИ/КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки) показано при росте СА125, появлении жалоб со стороны больной или находок при гинекологическом осмотре.