



# Современные подходы к лечению. Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины

*Рак яичников, рак маточной трубы и первичный рак брюшины – группа злокачественных опухолей, имеющих сходные гистологическую природу, клиническое течение и подходы к лечению. На сегодняшний день опубликована обновленная версия клинических рекомендаций Минздрава России (2024 г.) по диагностике и лечению данных нозологических форм, объединенных в один раздел. В рамках вебинара, который состоялся 29 августа 2024 г., Эдгар Рудикович Исраелян, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, представил обзор изменений в отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению рака яичников, рака маточной трубы и первичного рака брюшины.*

В последние два десятилетия активно развиваются высокотехнологичные методы диагностики злокачественных новообразований. Наибольший интерес исследователей привлекают вопросы применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ) для определения распространенности опухоли как в малом тазу, так и за его пределами. Сегодня все шире применяется комбинирование методов ПЭТ- и КТ-диагностики, что значительно повышает точность оценки диссеминации опухолевого процесса. По данным исследований, применение ПЭТ/КТ позволяет быстрее обнаружить увеличенные

и патологически измененные лимфатические узлы в наддиафрагмальном пространстве по сравнению с обычной КТ<sup>1,2</sup>.

В обновленной версии клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака яичников, рака маточной трубы и первичного рака брюшины отмечается возможность выполнения ПЭТ/КТ для оценки распространенности опухолевого процесса (поражения надключичных, внутригрудных лимфатических узлов, плевры) при неоднозначных результатах КТ, магнитно-резонансной томографии, в особенности если они могут повлиять на выбор тактики лечения, а также для пациенток с IV стадией заболевания<sup>3</sup>.

Тактика лечения рака яичников, рака маточной трубы, первичного рака брюшины включает в себя комплексный подход с использованием как циторедуктивных хирургических вмешательств, так и химиотерапии (ХТ). Докладчик отметил, что первичная циторедукция – тяжелая операция, ассоциированная с развитием нежелательных явлений и послеоперационных осложнений. После хирургических вмешательств пациенткам необходимо проведение ХТ. В ряде исследований изучены влияние времени с момента операции до старта ХТ и влияние данного фактора на прогноз. Так, в работе китайских коллег медиана времени до старта ХТ

<sup>1</sup> Hynninen J., Auranen A., Carpén O., et al. FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: Frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread. *Gynecol. Oncol.* 2012; 1 (126): 64–68.

<sup>2</sup> Lee I.O., Lee J.-Y., Kim H.J., et al. Prognostic significance of supradiaphragmatic lymph node metastasis detected by 18F-FDG PET/CT in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2018; 1 (18): 1–8.

<sup>3</sup> Клинические рекомендации по лечению рака яичников, рака маточной трубы, первичного рака брюшины. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». 2020.



## Изменения в клинических рекомендациях 2024 г.

составила 29 дней. Ретроспективно продемонстрировано, что проведение ХТ в период с 23-го по 43-й день после циторедукции демонстрировало большую выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с пациентками, получившими химиотерапию до 23-го или позже 43-го дня<sup>4</sup>.

В исследовании французских авторов медиана времени до первого курса ХТ после циторедукции составила 43 дня. Установлено, что проведение ХТ спустя восемь недель от момента циторедукции негативно влияет на показатели общей выживаемости пациенток<sup>5</sup>.

Не всем пациенткам можно выполнить циторедуктивное вмешательство на первом этапе в связи с распространенностью заболевания. Оптимальным подходом считается проведение трех курсов ХТ до и после интервальной циторедукции. Согласно ретроспективным данным, удлинение сроков как интервальной циторедукции, так и послеоперационной химиотерапии ухудшает результаты лечения<sup>6,7</sup>. В новой версии клинических рекомендаций отмечается, что период до 25 дней является оптимальным сроком для начала ХТ с момента интервальной циторедукции<sup>3</sup>. В случае отсутствия условий для выполнения полной/оптимальной циторедукции после трех курсов ХТ индивидуально принимается решение о проведении еще трех курсов ХТ с последующей оценкой возможности

выполнения циторедуктивного оперативного вмешательства.

В современные клинические рекомендации по лечению рака яичников, рака маточной трубы, первичного рака брюшины внесены некоторые изменения и в первую линию терапии. Стандартным режимом первой линии ХТ является комбинация паклитаксела и карбоплатина. В настоящее время в клиническую практику внедряются методы выявления дефицита системы репарации путем гомологичной рекомбинации – тестирование HRD (homologous recombination deficiency). Гены *BRCA1* и *BRCA2* относятся к группе генов гомологичной рекомбинации, поэтому наличие у пациенток с раком яичников патогенных мутаций в этих генах позволяет отнести опухоль к HRD-положительной. В исследовании SOLO-1 продемонстрирована эффективность поддерживающей терапии ингибиторами поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) при мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2* после завершения ХТ<sup>8</sup>.

В исследовании PAOLA-1 оценили эффективность добавления PARP-ингибитора олапариба к бевацизумабу в сравнении с монотерапией бевацизумабом в поддержке после проведения первой линии химиотаргетной терапии (паклитаксел/карбоплатин/бевацизумаб). Факторами стратификации явились мутационный статус генов *BRCA1* и *BRCA2*, ответ на первую линию терапии. Пер-

вичная конечная точка исследования – ВБП. Исследование является позитивным, ВБП в группе комбинации составила 22,1 месяца против 16,6 месяца в группе монотерапии бевацизумабом (отношение рисков (ОР) 0,59;  $p < 0,0001$ ). В подгрупповом анализе ВБП выигрыш от комбинации получили все пациентки, за исключением тех, кому не выполнена циторедукция. Также комбинация демонстрирует свою эффективность и в общей выживаемости (ОВ), как в подгруппе пациенток с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* (ОР 0,60; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,93), так и с HRD-позитивным статусом без мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (ОР 0,71; 95% ДИ 0,45–1,13). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности комбинации олапариба с бевацизумабом у пациенток с HRD-позитивным статусом<sup>9</sup>. Согласно обновленным клиническим рекомендациям, в рамках поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников при наличии известного результата HRD-позитивного статуса без мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, ответивших на платиносодержащую ХТ с бевацизумабом, следует рассматривать вопрос о добавлении олапариба (внутри) в дозе 300 мг два раза в сутки в течение двух лет или до прогрессирования заболевания<sup>3</sup>.

Еще одним важным диагностическим тестом при раке яичников, раке маточной трубы, пер-

<sup>4</sup> Lin H., Chen W.-H., Wu C.-H., et al. Impact of the time interval between primary debulking surgery and start of adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag. Res.* 2021; 13: 5413–5422.

<sup>5</sup> Rocher G., Gaillard T., Uzan C. Does time-to-chemotherapy after primary complete macroscopic cytoreductive surgery influence prognosis for patients with epithelial ovarian cancer? A study of the FRANCOGYN group. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (5): 1058.

<sup>6</sup> Bacry M.C., Philippe A.C., Riethmuller D., et al. Interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer – retrospective study comparing surgery after 3 cycles or more of chemotherapy. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2022; 7 (51): 102409.

<sup>7</sup> Liu X., Zhao Y., Jiao X., et al. Timing of interval debulking surgery and postoperative chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: a multicenter real-world study. *J. Ovarian Res.* 2023; 1 (16): 1–11.

<sup>8</sup> DiSilvestro P., Banerjee S., Colombo N., et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: the SOLO1/GOG 3004 trial. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (3): 609–617.

<sup>9</sup> Ray-Coquard I., Leary A., Pignata S. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann. Oncol.* 2023; 8 (34): 681–692.



## Изменения в клинических рекомендациях 2024 г.

вичном раке брюшины является определение микросателлитной нестабильности (MSI). Тестирование на MSI следует проводить пациенткам со светлоклеточным или эндометриоидным раком яичников. В проспективном исследовании II фазы, включившем пациенток с эндометриальной аденокарциномой тела матки, эндометриоидным и светлоклеточным раком яичников с микросателлитной нестабильностью (MSI-H), иммунотерапия ниволумабом демонстрирует высокие частоту объективных ответов (58%) и медиану ВВП (15,6 месяца)<sup>10</sup>. В обновленных клинических рекомендациях указано, что пациенткам с эндометриоидным и светлоклеточным гистотипами опухолей яичников возможно определение MSI в биопсийном материале иммуногистохимическим методом и/или методом полимеразной цепной реакции с целью определения показаний к проведению иммунотерапии<sup>3</sup>. Опциями лечения при прогрессировании рака яичников помимо лекарственной терапии также является повторное хирургическое вмешательство. В современной версии клинических рекомендаций уточнены критерии отбора пациенток для данного вида хирургического вмешательства. В исследовании AGO DESKTOP III включены пациентки с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0), асцитом менее 500 мл, полной первичной циторедукцией и длительностью бесплатинового интервала более шести месяцев, а затем рандомизированы в группу вторичной циторедукции с последующей плати-

носодержащей ХТ либо в группу второй линии ХТ. Первичная конечная точка исследования – ОВ. Согласно результатам, ОВ оказалась значимо выше в группе пациенток, подвергнутых вторичной циторедукции (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,96,  $p = 0,02$ ). При этом важно добиться именно полной циторедукции, так как это заметно улучшает прогноз пациенток: медиана ОВ в подгруппах полной и неполной циторедукции равнялась 61,9 и 28,8 месяца соответственно (ОР 0,40; 95% ДИ 0,28–0,59,  $p < 0,001$ )<sup>11</sup>.

В обновленных отечественных клинических рекомендациях уточнены критерии отбора пациенток для выполнения вторичной циторедукции. Сделан акцент на важности достижения именно полной вторичной циторедукции. Хирургическое вмешательство следует планировать до начала химиотерапии по поводу прогрессирования заболевания<sup>3</sup>.

Большой практический интерес представляют результаты исследования OReO/ENGOT-ov38, целью которого была оценка эффективности реиндукции олапариба после прогрессирования на данном PARP-ингибиторе. В исследование включены пациентки, получившие одну предшествующую терапию PARP-ингибиторами в течение более 18 и более 12 месяцев в когортах с мутациями в генах *BRCA* и без мутаций соответственно после ХТ первой линии или в течение более 12 и более 6 месяцев соответственно после второй и последующей линий ХТ. Пациенткам проводилась платиносодержащая ХТ. И в случае отсутствия прогрессирования на фоне ХТ больные рандомизи-

ровались в группу реиндукции олапариба либо плацебо. Первичная конечная точка – ВВП. Реиндукция олапариба демонстрирует статистически значимое улучшение показателей ВВП по сравнению с плацебо как в когортах с мутацией *BRCA* (4,3 месяца vs 2,8 месяца,  $p = 0,022$ ), так и без нее (5,3 месяца vs 2,8 месяца,  $p = 0,0023$ ). Наибольший выигрыш от олапариба отмечен среди пациенток, не получавших ранее бевацизумаб, с полным ответом на платиносодержащую ХТ, и среди пациенток со «светлым» промежутком более 18 месяцев, которые ранее получили олапариб после первой линии и более года во второй и последующих линиях<sup>12</sup>.

Завершая выступление, Э.Р. Израелян подчеркнул, что изменения в клинических рекомендациях не носят категоричный характер. Основными нововведениями являются изменение парадигмы лечения первой линии, расширение возможности применения комбинации олапариба и бевацизумаба у пациенток с HRD-позитивным статусом, но без мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Это подтверждает необходимость раннего HRD-тестирования больных раком яичников, раком маточной трубы и первичным раком брюшины для принятия решения о назначении поддерживающей терапии. Использование в реальной клинической практике новых возможностей фармакотерапии позволяет персонифицировать лечение, что способствует увеличению продолжительности жизни пациенток со злокачественными новообразованиями. 🌟

<sup>10</sup> Friedman C.F., Manning-Geist B.L., Zhou Q. Nivolumab for mismatch-repair-deficient or hypermutated gynecologic cancers: a phase 2 trial with biomarker analyses. *Nat. Med.* 2024; 30 (5): 1330–1338.

<sup>11</sup> Du Bois A., Schouli J., Vergote I., et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J. Clin. Oncol.* 2020; 15 (38): 6000.

<sup>12</sup> Pujade-Lauraine E., Selle F., Scambia G. Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OReO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial. *Ann. Oncol.* 2023; 12 (34): 1152–1164.