

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

¹С.З. Сафина, ¹Г.К. Мухамедьярова, ²А.Л. Королева

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала» Минздрава
Республики Татарстан, Казань, Россия

²Городская поликлиника № 18, Казань, Россия

Введение. Рак яичника (РЯ) занимает восьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (5%) в РФ и третье — среди гинекологических опухолей, после рака тела и шейки матки. Ежегодно в Республике Татарстан выявляется около 400 новых случаев злокачественных новообразований яичников, за последние 5 лет наблюдается рост количества вновь выявленных случаев РЯ.

Рак яичников относится к новообразованиям невизуальных локализаций и демонстрирует низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости. В подавляющем большинстве случаев РЯ выявляется на III–IV стадии, что определяет неблагоприятный прогноз. Частота мутаций в генах *BRCA* у больных РЯ на территории РФ варьирует от 4,1 до 25%, имеются данные, что частота достигает 28,4%.

В лечении распространенного рака яичника основополагающим является циторедуктивная хирургия в комбинации с химиотерапией. Несмотря на высокий уровень первичного ответа на терапию, у большинства женщин РЯ рецидив заболевания возникает в течение последующих 12–24 месяцев. 5-летняя выживаемость у женщин с запущенной III–IV стадией заболевания составляет менее 10–20%. Пациентам, которым при возникновении рецидива можно выполнить повторные циторедуктивные операции, имеют преимущество по ВБП и общей выживаемости.

Молекулярно-генетическое исследование является обязательным и включает следующие варианты: определение повторяющихся мутаций в генах *BRCA1/2* в крови методом ПЦР, таргетное секвенирование (NGS) и исследования дефицита гомологичной рекомбинации (Homology Recombination Deficiency, HRD).

Ведущее отделение (отделение химиотерапии № 3), специализирующееся на лекарственной терапии рака яичника в Республике Татарстан, занимается лечением злокачественных опухолей репродуктивных органов с 2009 г.

Цель. Оценка основных статистических показателей ЗНО яичников в РТ, оценка эффективности лекарственной терапии при первичном и рецидивирующем РЯ, оценка эффективности поддерживающей терапии PARP-ингибитором Олапариб.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 175 случаев лекарственного лечения первичного и рецидивирующего эпителиального РЯ, получивших терапию в ОХТ № 3 в 2022 г., ретроспективный анализ 31 случая назначения поддерживающей терапии PARP-ингибитора Олапариб за период с 2019 по 2023 год.

Результаты. По данным за 2022 г. в РТ 399 случаев впервые выявленного РЯ, из них I стадия — 37%, II стадия — 15,4%, III стадия — 33,6%, IV стадия — 14%. За последние 5 лет наблюдается увеличение доли выявленных на ранних стадиях РЯ (с 42,7% в 2018 г. до 52,4% в 2022 г.) и уменьшение случаев диагностики первичного заболевания на IV стадии (с 20,7% в 2018 г. до 14% в 2022 г.). Наряду с этими показателями наблюдается снижение одногодичной летальности впервые выявленного РЯ с 26,17% до 14,41%, и увеличение 5-летней выживаемости при I стадии (с 60,6 до 64,4%).

В 2022 г. в ОХТ № 3 пролечено 182 пациентки с РЯ, 175 из них — пациентки с эпителиальным РЯ, которым лекарственная терапия проводилась при первичной постановке диагноза и по поводу рецидива РЯ. Средний возраст пациенток на момент первичного выставления диагноза РЯ — 59,4 года (35–86 лет), и стадии заболевания распределены следующим образом: I ст. — 12 пациенток (6,9%), II ст. — 9 (6,3%), III ст. — 122 (67,4%), IV ст. — 32 (18,6%). Продолжительность ВБП после первичного лечения РЯ составило 18,5 мес для всех стадий, из них: при I ст. — 30,4 мес, II ст. — 21,7 мес, III ст. — 19,2 мес, IV — 11 мес.

В 29% случаев (45 пациентов) первым этапом применялась платиносодержащая химиотерапия: ввиду распространенности процесса и невозможности выполнения радикальности оперативного вмешательства. Комбинация паклитаксел+карбоплатин (цикл 21 день) была режимом

выбора в 80%. В последующем 83,6% пациенток из этой группы были прооперированы в оптимальном объеме. В послеоперационном периоде примерно у 90% пациентов продолжена химиотерапия в прежнем режиме с или без бевацизумаба до 4–10 курсов, случаи отклонения от комбинированного режима были связаны или с тяжестью общего состояния на момент начала химиотерапии, или с лечением за пределами РФ. ВБП у пациенток, получивших НАПХТ в рамках комбинированного лечения первично-распространенного РЯ, составило 12,2 мес.

Предпочтительный режим послеоперационной лекарственной терапии по поводу первичного рака яичника III–IV стадий — дублет Пакли+Карбо в 3-недельном режиме введения — 88% (125 пациентов). У 45% (64 пациентов) дополнительно к платиновому дуплету был добавлен Бевацизумаб. Средняя продолжительность антиангиогенной терапии — 15 циклов.

При анализе случаев лекарственной терапии по поводу первого рецидива РЯ I–IV стадий выявлено, что лечение началось с проведения повторной циторедуктивной операции в 13,7% случаев. У 55% пациентов (97 случаев) вновь была назначена комбинация производного платины и таксанов при медиане длительности бесплатинового интервала 25,4 мес. Средняя продолжительность первой линии химиотерапии в режиме Пакли+Карбо — 4,3 мес, Бевацизумаб был присоединен к схеме в 72% случаев. В подгруппе пациенток, получивших комбинацию доксорубицина и карбоплатина по поводу 1-го рецидива, медиана продолжительности бесплатинового интервала составила 10,1 мес. Выбор варианта противоопухолевой лекарственной терапии основывался на длительности бесплатинового интервала после первичного лечения.

Для анализа применения PARP-ингибитора Олапариб в поддерживающей терапии РЯ отобраны 31 случай назначения препарата в период с 2020 по 2023 г. В анализ вошли пациентки с серозным (90%), светлоклеточным (6,4%) и эндометриоидным (3,2%) РЯ высокой (83,8%) и низкой (16,2%) степени злокачественности. Средний возраст пациенток — 51 год (33–62 года). На момент установки диагноза рак яичников диагностирован на I ст. — 6,5%, II ст. — 6,5%, III ст. — 74,1%, IV ст. — 12,9%.

Олапариб назначался в поддерживающем режиме после ответа на платиновую терапию первичного (25%) и рецидивного (75%) РЯ. ВБП в группе составила 6 мес 64,5% (20 пациентов) получили препарат после 1-й линии лекарственной терапии по поводу прогрессирования РЯ, 19,3% (6 пациентов) после 2-го прогрессирования, остальные — в терапии 3-го и последующего рецидивов.

Продолжительность приема препарата Олапариб составляет от 2 до 29 мес, средняя продолжительность приема — 12 мес с приемлемым профилем токсичности. В основном были ожидаемые НЯ 1–2 ст. (анемия, печеночная токсичность), случаев отмены препарата в связи с неприемлемой токсичностью не наблюдалось. У 5 пациенток имеется метакхронный рак яичника и молочной железы, ассоциированный с мутацией *BRCA1/2*. РЯ манифестировал с медианой возраста возникновения 50 лет (45–60 лет).

Заключение. Лечение эпителиального рака яичника в РТ проводится согласно клиническим рекомендациям AOP, RUSSCO, NCCN. Неоадъювантная лекарственная терапия используется при невыполнимости оптимальной циторедуктивной операции. Комбинация препаратов паклитаксел+карбоплатин является предпочтительной в первой линии терапии распространенного рака яичника. При возникновении рецидива применяется опция повторной циторедуктивной операции с последующей лекарственной терапией. Выбор платинового агента в комбинации химиопрепаратов по поводу рецидива РЯ основывается на длительности предшествующего бесплатинового интервала. Применение PARP-ингибиторов в поддерживающей терапии рака яичников и молочной железы помогает достичь контроля заболевания с удовлетворительным профилем токсичности.