А.Э. Протасова, Е.Н. Вандеева, И.Е. Зазерская, Р.В. Орлова

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ) В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Учебно-методическое пособие

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

А. Э. Протасова, Е. Н. Вандеева, И. Е. Зазерская, Р. В. Орлова

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ
ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(В ТОМ ЧИСЛЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ)
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебно-методическое пособие

ЭКО • ВЕКТОР

Санкт-Петербург, 2020

УДК 616-006.04
ББК 57.12
П83

Авторы:

Анна Эдуардовна Протасова, доктор медицинских наук
Екатерина Николаевна Вандеева, кандидат медицинских наук
Ирина Евгеньевна Зазерская, доктор медицинских наук
Рашида Вахидовна Орлова, доктор медицинских наук

Рецензенты:

Наталья Игоревна Тапильская — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродуктологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта;
Эльдар Эскендерович Топузов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова; главный врач Городского клинического онкологического диспансера

*Рекомендовано учебно-методической комиссией ФГБОУ ВО СПбГУ
от 18.05.2020 № 06/30-03-6*

*Рекомендовано учебно-методической комиссией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России от 28.04.2020 № 13/2020*

Протасова А. Э.

П83

Диагностика и лечение основных онкогинекологических заболеваний (в том числе на фоне беременности) в условиях пандемии коронавирусной инфекции : Учебно-методическое пособие / А. Э. Протасова, Е. Н. Вандеева, И. Е. Зазерская, Р. В. Орлова. — Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2020. — 47 с. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWDS20203>
ISBN 978-5-907201-22-4

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-онкологов, акушеров-гинекологов, аспирантов, ординаторов кафедр акушерства и гинекологии и онкологии. Рассмотрены принципы диагностики и лечения основных онкогинекологических опухолей в ситуации пандемии коронавирусной инфекции. Представлена тактика ведения беременных в сочетании с онкогинекологическими опухолями в ситуации пандемии COVID-19. В конце учебно-методического пособия сформированы тестовые задачи для контроля знаний.

**УДК 616-006.04
ББК 57.12**

ISBN 978-5-907201-22-4

© Коллектив авторов, 2020
© ООО «Эко-Вектор», 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСНОВНЫХ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	7
2. СПРАВКА О COVID-19	8
3. РАК ЭНДОМЕТРИЯ	10
3.1. Стадирование рака эндометрия (TNM, FIGO)	11
3.2. Диагностика	12
3.3. Лечение	13
3.4. Ведение больных раком эндометрия в условиях пандемии COVID-19	16
4. РАК ШЕЙКИ МАТКИ	17
4.1. Стадирование рака шейки матки	17
4.2. Диагностика	21
4.3. Лечение	21
4.4. Дистанционная лучевая терапия	24
4.5. Ведение больных раком шейки матки в условиях пандемии COVID-19	24
5. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ	26
5.1. Определение стадии	26
5.2. Диагностика	29
5.3. Хирургическое лечение и хирургическое стадирование	29
5.4. Лекарственное лечение	30
5.5. Ведение больных раком яичника в условиях пандемии COVID-19	32
6. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ С СИМПТОМАМИ COVID-19	33
Лечение онкологических заболеваний в период пандемии COVID-19	33

7. РИСКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ	35
8. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	39
Ведение беременных с подозрением или выявленным онкологическим заболеванием в условиях пандемии COVID-19 ...	40
Тестовые задания	41
Литература	43
Приложение	47

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП	альфа-фетопротеин
β-ХГЧ	бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ	венозная тромбоэмболия
ВТЭО	венозные тромбоэмболические осложнения
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
НМГ	низкомолекулярные гепарины
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
РТМ	рак тела матки (carcinoma of the uterine corpus)
РШМ	рак шейки матки
РЭ	рак эндометрия
РЭА	раково-эмбриональный антиген
РЯ	рак яичников
СИК	сепсис-индуцированная коагулопатия
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ХЛТ	химиолучевая терапия
ХТ	химиотерапия
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019 г.
FIGO	Federation of Gynecologists and Obstetricians, Международная федерация акушеров и гинекологов
LSIL	Low grade SIL, дисплазия легкой степени
HSIL	High grade SIL, дисплазия умеренной и тяжелой степени
SOFA	Sepsis-related Organ Failure, оценка органной недостаточности
TNM	Tumor, Nodus и Metastasis

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, известное как коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), повлияло на все аспекты жизни во всем мире.

В мире ежегодно выявляют 14,1 млн новых случаев злокачественных опухолей. Глобальными факторами риска их развития, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), являются:

- возраст;
- курение;
- ожирение;
- отсутствие физической активности — гиподинамия;
- репродуктивные проблемы (урбанизация и экономическое развитие);
- инфекции.

Учитывая все эти обстоятельства, пациенты старше 65 лет больше подвержены и новой коронавирусной инфекции и онкологическим заболеваниям одновременно.

В настоящее время представленный анализ 1590 случаев больных COVID-19, среди которых выделена группа 18 онкологических пациентов, не продемонстрировал убедительных данных о связи онкологического заболевания и COVID-19, более частых случаев или более тяжелого течения COVID-19 или злокачественного процесса. Однако отмечено, что у больных старших возрастных групп злокачественный процесс повышал риск развития COVID-19 до OR 5,34, а 28 % онкологических больных данной группы страдали раком легкого, что объясняло в 3 раза более быстрое наступление жизнеугрожающих осложнений (13 дней против 43), $p < 0,0001$ [1, 2].

Онкологические заболевания относятся к социально значимой группе, в связи с чем приказы Министерства здравоохранения РФ и постановления Правительства Санкт-Петербурга не запрещают плановые госпитализации и дальнейшее лечение онкологических пациентов с учетом требований санитарно-эпидемиологического режима.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСНОВНЫХ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К основным онкогинекологическим опухолям относят: рак эндометрия (РЭ), инвазивный рак шейки матки (РШМ) и рак яичника (РЯ).

В структуре онкологической заболеваемости женского населения основные онкогинекологические опухоли составляют около 18 % [3].

На конец отчетного 2018 г. контингент онкологических больных в России составил 3 762 218, то есть 2,6 % населения страны, 14,4 % из которых — контингент онкогинекологических пациентов.

В России распространенность рака тела матки (РТМ) по статистическим данным 2019 г. составляет 180,5 на 100 000 населения, РШМ — 123,7, злокачественных новообразований яичника — 76,2 на 100 000 населения [3].

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост показателей заболеваемости основными онкогинекологическими опухолями. Растет контингент завершивших лечение больных.

В условиях пандемии COVID-19 приоритетом в онкогинекологии становится необходимость уравнивания рисков неоптимального лечения с риском иммуносупрессии и заболевания COVID-19. Решения по расстановке приоритетов должны приниматься в составе междисциплинарной команды и обеспечивать индивидуализацию ведения больных.

Европейская ассоциация онкологов поддерживает необходимость продолжения лечения онкологических больных с соблюдением мер противозидемиологической защиты пациентов и врачей от инфекции COVID-19. У большинства пациентов польза от хорошо спланированного и контролируемого плана противоопухолевого лечения превысит риск коронавирусной инфекции.

Важность полного обследования пациентов с подозрением на онкогинекологическое заболевание, соблюдение всех этапов определения распространенности опухолевого процесса приобретает еще большее значение в условиях пандемии COVID-19 с учетом необходимости оптимизации эффективного лечения.

В данном учебно-методическом пособии будут рассмотрены принципы диагностики и лечения основных онкогинекологических опухолей в ситуации пандемии коронавирусной инфекции. Мы представим тактику ведения беременных в сочетании с онкогинекологическими опухолями в условиях пандемии COVID-19.

2. СПРАВКА О COVID-19

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV.

11 февраля 2020 г. ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов той же датой присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2.

Случаи заболевания COVID-19 стали регистрироваться с конца января 2020 г. во многих странах мира. В конце февраля резко осложнилась эпидемиологическая обстановка по COVID-19 в Южной Корее, Иране и Италии, что привело к значительному росту числа случаев заболевания в других странах мира. ВОЗ объявила 11 марта 2020 г. о начале пандемии COVID-19, когда во всем мире было диагностировано более 118 000 случаев. По состоянию на 1 апреля 2020 г. число подтвержденных случаев возросло до 932 605, из них 46 809 со смертельными исходами.

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии. Контактный путь передачи происходит во время рукопожатий и при других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, загрязненные вирусом. Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 суток.

Нуклеокапсидный белок COVID-19 был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, но не в эпителии пищевода [4].

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи.

SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 № 66) [5].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены, что ведет за собой постоянное обновление методических рекомендаций.

3. РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Рак тела матки (РТМ, carcinoma of the uterine corpus) самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах и вторая по частоте после РШМ в мире.

По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), при РТМ удается достигнуть результатов пятилетней выживаемости в 67,7 % случаев. По данным литературы, летальность непосредственно от РТМ после лечения составляет 10,8–29,7 %. Таким образом, РТМ в настоящее время представляет значимую медицинскую и социальную проблему.

РТМ является морфологически гетерогенным злокачественным новообразованием. Выделяют эпителиальные карциномы (эндометриоидные, серозные, светлоклеточные и карциносаркомы) и стромальные/мезенхимальные опухоли (эндометриальные стромальные, недифференцированные эндометриальные саркомы и лейомиосаркомы). В 80 % случаев злокачественных заболеваний тела матки определяется эндометриоидная карцинома.

Рак эндометрия (РЭ) занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости женщин в Северной Америке, странах Европы и в России и седьмое место среди причин смерти от злокачественных новообразований в Западной Европе, составляя 1–2 % от всех смертей вследствие онкологических заболеваний. Ежегодно в мире РЭ заболевают до 287 100 женщин, 88 068 — в странах Европейского Союза, 49 560 — в Северной Америке и 20 821 — в России. Отмечается неуклонный рост заболеваемости РЭ как в Европе, так и в России. За последнее десятилетие в России прирост заболеваемости составил почти 40 %.

Средний возраст больных РЭ в России — 62,1 года. Более 80 % случаев встречается у женщин в возрасте старше 50 лет. Заболевание диагностируют преимущественно в пери- и постменопаузе, лишь у 20 % женщин эндометриоидный рак развивается в пременопаузе.

Уровень заболеваемости РЭ увеличивается, в то время как возраст, при котором впервые выявляют заболевание, уменьшается с каждым годом [6, 7].

Большинство случаев РЭ (74,7 %) диагностируют на I–II стадиях заболевания и можно отнести к благоприятно текущим злокачественным опухолям, что подтверждается невысокими показателями смертности. Однако, независимо от совершенствования методов

диагностики и лечения РЭ, показатели смертности с 1980 г. по настоящее время не снизились.

Выделяют 2 патогенетических типа эпителиального РЭ с учетом гистопатологических, молекулярных и клинических признаков: эстрогензависимые и эстрогеннезависимые опухоли.

I тип — эндометриоидная аденокарцинома. Заболевание развивается в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. Больные часто страдают ожирением, сахарным диабетом или гипертонической болезнью. Опухоли, как правило, высокодифференцированные, имеют высокую эффективность прогестагенов и пятилетнюю выживаемость около 85 %.

II тип — представлен серозной и светлоклеточной аденокарциномой, карциносаркомой, в основном, низкодифференцированные (G3), гормоннезависимые опухоли. Развиваются в более позднем возрасте, в отсутствие гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия, и характеризуются агрессивным течением, плохим прогнозом. Прогестагены малоэффективны. Этот тип опухоли характеризуется мутациями в гене *p53* и потерей гетерозиготности в нескольких хромосомных локусах. Иногда в этих опухолях выявляются молекулярные перестройки, чаще характерные для первого типа опухолей эндометрия (мутации гена *K-ras*, *PTEN*, β -катенин и микросателлитная нестабильность).

Прогноз РЭ зависит главным образом от стадии заболевания и гистологического типа. Пятилетняя выживаемость I и II стадий карциномы эндометрия составляет около 80–90 и 70–80 % соответственно, в то время как заболеваемость III и IV стадиями составляет 20–60 % [8].

3.1. Стадирование рака эндометрия (TNM, FIGO)

Для стадирования РЭ применяют две классификации: FIGO и TNM (от **t**umor, **n**odus и **m**etastasis) (табл. 1). В 2009 г. была принята новая классификация FIGO для РЭ, однако практические рекомендации по диагностике и лечению РЭ основываются на ранее проведенных исследованиях и классификации FIGO 1988 г., которая до настоящего времени используется на территории России.

Таблица 1

Классификации рака эндометрия — TNM и FIGO (2009)

TNM	FIGO	Признаки
TX		Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0		Первичная опухоль отсутствует
Tis		Рак <i>in situ</i>

Окончание табл. 1

TNM	FIGO	Признаки
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или с инвазией менее 50 % толщины миометрия
T1b	1B	Опухоль с инвазией более 50 % толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки
T3a	IIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
NX		Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0		Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) нет
N1	III	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных)
	III C1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
	III C2	Метастазы в поясничных лимфатических узлах
M0		Отдаленных метастазов нет
M1	IVB	Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, в придатках матки и по тазовой брюшине)

3.2. Диагностика

Диагноз РЭ устанавливают на основании цитологического или гистологического исследования эндометрия, полученного при аспирационной биопсии, гистероскопии, раздельном диагностическом выскабливании полости матки и цервикального канала или после гистерэктомии.

При морфологическом анализе должны быть отражены следующие параметры:

- 1) гистологический тип опухоли;
- 2) степень дифференцировки опухоли;
- 3) размеры опухоли;
- 4) глубина инвазии опухоли;

- 5) толщина миометрия в месте наибольшей инвазии опухоли;
- 6) прорастание опухоли серозной оболочки матки;
- 7) опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах;
- 8) переход опухоли на шейку матки, врастание в строму шейки матки;
- 9) выход опухоли в параметрий;
- 10) переход опухоли на влагалище;
- 11) общее количество удаленных и пораженных тазовых лимфоузлов справа, слева;
- 12) общее количество удаленных и пораженных поясничных лимфоузлов;
- 13) метастатическое поражение яичников, маточных труб;
- 14) прорастание опухоли в стенку мочевого пузыря, прямой кишки (при выполнении экзентерации или резекции смежных органов);
- 15) степень лечебного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах в случае предоперационной терапии.

Рак эндометрия — симптомное заболевание. Основными симптомами являются ациклические маточные кровотечения в репродуктивном периоде или кровотечения в постменопаузе. Интенсивность кровотечений не коррелирует с риском развития РЭ.

Редко встречаются бессимптомные формы РЭ, диагностируемые только при ультразвуковом исследовании органов малого таза и последующем обследовании или при цитологическом скрининге РШМ.

Физикальное обследование проводят в стандартном объеме: общий осмотр, визуально осматривается слизистая шейки матки и влагалища, выполняется бимануальное гинекологическое исследование с оценкой параметриев, исследуются паховые, надключичные и подключичные лимфатические узлы.

Стандартное лабораторное исследование включает: клинический и биохимический анализы крови, определение уровня онкомаркера СА-125 в крови, диагностику свертывающей системы крови, общий анализ мочи.

Для оценки распространенности опухолевого процесса необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастированием и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и органов брюшной полости или позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), или ПЭТ/КТ.

3.3. Лечение

При хирургическом методе лечения больных РЭ, независимо от стадии заболевания, наиболее эффективно применяют лапаротомный, лапароскопический, лапароскопически-ассистированный влагалищный, робот-ассистированный способы, в том числе с тазовой

и поясничной лимфодиссекцией. При абсолютных противопоказаниях к хирургическому лечению проводят ЛТ по радикальной программе, при высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме возможна гормональная терапия.

Гормональное лечение с сохранением фертильности возможно только у молодых пациенток с начальным высокодифференцированным РЭ, при котором применяют внутриматочную спираль с левоноргестрелом ± агонисты гонадотропин-рилизинг гормона мед-роксипрогестерона ацетат (400–600 мг/сут) или мегестрола ацетат (160–320 мг/сут). Для оценки эффективности лечения необходимо морфологическое исследование эндометрия каждые 3 мес. В отсутствие полного ответа через 6–12 мес. от начала гормональной терапии показано хирургическое лечение. При достижении полного ответа рекомендуется реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки, с возможностью вспомогательных репродуктивных технологий.

При РТМ I стадии лечение начинают с хирургического вмешательства в объеме экстрафасциальной экстирпации матки с придатками и биопсии всех выявленных при ревизии органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства объемных новообразований. У больных моложе 45 лет при высокодифференцированном РТМ с инвазией менее половины толщины миометрия в отсутствие признаков распространения опухоли за пределы матки возможно сохранение яичников и удаление матки с маточными трубами. Сохранение яичников не рекомендуется при мутациях генов *BRCA* и синдроме Линча.

При серозном РТМ и карциносаркоме, а также при обнаружении во время операции метастазов в яичниках необходимо удаление большого сальника.

Лимфодиссекцию возможно выполнять при серозном, светлоклеточном РЭ и карциносаркоме I клинической стадии. Показания к лимфодиссекции для РЭ определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования (табл. 2).

Таблица 2

Группы риска рецидива рака тела матки

Риск	Клинико-морфологические признаки
Низкий	Эндометриоидный, стадия IA, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических сосудах
Промежуточный	Эндометриоидный, стадия IB, G1–2, нет опухолевых эмболов в лимфатических сосудах
Промежуточный – высокий	Эндометриоидный, стадия IA, G3, стадии IA и IB, G1–2, опухолевые эмболы в лимфатических сосудах

При РТМ II стадии выполняют хирургическое вмешательство на первом этапе в объеме экстирпации матки с придатками с тазовой и поясничной лимфодиссекцией и с последующим адъювантным лечением.

При РТМ III–IV стадий необходимо начинать лечение с хирургического вмешательства. Операция позволяет уточнить распространение опухолевого процесса и выполнить циторедукцию. При выявлении макроскопически увеличенных регионарных лимфатических узлов рекомендуется тазовая и поясничная лимфодиссекция.

Гормональная адъювантная терапия РЭ в настоящее время не проводится.

При ранней стадии (I и II) РЭ с промежуточным риском рецидива адъювантное лечение включает брахитерапию, что снижает риск развития местного рецидива.

Адъювантная химиотерапия (ХТ) показана больным РЭ только при III стадии опухолевого процесса.

Роль лучевой терапии для III стадии заболевания ставится под сомнение.

Химиотерапию проводят при РЭ III–IV стадий после операции и в случаях неэндометриоидного рака всех стадий (кроме муцинозного рака). Обычно проводят 6 курсов ХТ в следующих режимах:

- 1) доксорубин в дозе 50–60 мг/м² в/в и цисплатин в дозе 50–75 мг/м² в/в — в 1-й день каждые 3 нед.;
- 2) паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в и карбоплатин AUC 5–6 в/в — в 1-й день каждые 3 нед.;
- 3) паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в и цисплатин в дозе 60–75 мг/м² в/в — в 1-й день каждые 3 нед.

При прогрессировании рака эндометрия первую линию лечения проводят в следующих режимах:

- 1) доксорубин в дозе 50–60 мг/м² в/в и цисплатин в дозе 50–75 мг/м² в/в — в 1-й день каждые 3 нед.;
- 2) паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в и карбоплатин AUC 5–6 в/в — в 1-й день каждые 3 нед.;
- 3) паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в и цисплатин в дозе 60–75 мг/м² в/в — в 1-й день каждые 3 нед.;
- 4) ифосфамид в дозе 1600 мг/м² в/в в 1–3-й дни и паклитаксел в дозе 135 мг/м² в/в в 1-й день (+ месна из расчета 120 % дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–3-й дни) при поддержке гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (предпочтительный режим для карциносарком матки);
- 5) паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в и карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., и трастузумаб в дозе 8 мг/кг в/в — первое введение, далее 6 мг/кг каждые 3 нед. (для больных HER2-позитивным серозным РЭ);

- 6) цисплатин в дозе 20 мг/м² в/в и ифосфамид в дозе 1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни в/в 1-часовая инфузия (+ месна из расчета 100 % дозы ифосфамида в/в одновременно с ним в 1–5-й дни) каждые 3 нед. (возможно применение при карциносаркомах матки).

При прогрессировании высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы при малых объемах опухоли и индолентном течении возможна гормонотерапия:

1. Медроксипрогестерона ацетат в дозе 200–500 мг/сут внутрь ежедневно.
2. Мегестрола ацетат в дозе 160 мг/сут внутрь ежедневно.
3. Тамоксифен в дозе 20 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно.
4. Летрозол в дозе 2,5 мг/сут внутрь ежедневно.
5. Анастрозол в дозе 1 мг/сут внутрь ежедневно.
6. Эксеместан в дозе 25 мг/сут внутрь ежедневно.

3.4. Ведение больных раком эндометрия в условиях пандемии COVID-19

В случаях РЭ I стадии, высокодифференцированной формы опухоли с низким риском рецидива, рекомендовано шире проводить консервативное лечение (системная гормональная терапия или внутриматочная спираль с левоноргестрелом с последующей оценкой эффекта лечения через 6 мес.).

Пациенткам с высоким риском рецидива РЭ с умеренно- или низкодифференцированными формами опухоли должна быть проведена простая пангистерэктомия с определением (по возможности) сторожевого лимфатического узла и стандартным послеоперационным лучевым или цитостатическим лечением.

Риск лапароскопической операции, связанной с пневмоперитонеумом, необходимо сопоставить с риском лапаротомии в условиях пандемии COVID-19.

У пациенток при прогрессировании РЭ метастатические очаги должны быть морфологически верифицированы и рекомендована системная терапия (гормоно- или химиотерапия).

4. РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки является четвертой по распространенности формой рака у женщин в мире. Ежегодно в мире регистрируется 528 000 новых случаев РШМ и 266 000 смертей от данного заболевания. В России в структуре онкологической заболеваемости женского населения РШМ составляет 5,3 %, занимая III место среди опухолей органов репродуктивной системы, уступая раку молочной железы и РЭ. В 2018 г. зарегистрировано 17 212 первичных случаев РШМ со средним возрастом заболевших 52 года.

РШМ — форма рака, которая имеет морфологическую форму предрака, характеризующуюся цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) различной степени выраженности: I, II, III степени или легкой, умеренной и тяжелой, или LSIL — ЦИН легкой степени, или HSIL — ЦИН умеренной и тяжелой степени. Ежегодно в мире выявляется более 40 млн новых случаев дисплазий.

Основным методом лечения дисплазии умеренной и тяжелой степени (HSIL) является конизация или петлевая биопсия шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала. В случаях отсутствия признаков дисплазии в краях резекции необходимо только дальнейшее мониторинговое наблюдение. При выявлении в краях резекции диспластических клеток — рекомендована повторная резекция.

В условиях пандемии COVID-19 лечение пациенток с LSIL целесообразно отложить на 6–12 мес., а больных HSIL — перенести на 3 мес.

Диагноз инвазивного РШМ устанавливается только на основании результатов гистологического исследования.

4.1. Стадирование рака шейки матки

Стадирование РШМ происходит с использованием морфологических методов исследования (2018) (табл. 3, 4).

Таблица 3

Стадирование на основании классификации FIGO (2018)

Стадия	Проявление (распространение)
Стадия I ¹	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
IA	Глубина инвазии не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия)
IA1	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак)
IA2	Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм ¹

Окончание табл. 3

Стадия	Проявление (распространение)
IB	Клинически определяемый очаг поражения, ограниченный шейкой матки или микроскопически определяемое поражение большего размера, чем T1A/1A2
IB1	Глубина инвазии более 5 мм и размер опухоли менее 2 см в наибольшем измерении
IB2	Размеры опухоли более 2 см и не более 4 см
IB3	Размеры опухоли более 4 см
Стадия II	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
IIA	Без вовлечения параметрия
IIA1	Размеры опухоли не более 4 см
IIA2	Размеры опухоли более 4 см
IIB	С вовлечением параметрия
Стадия III	Опухоль, вовлекающая стенки таза или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой и/или поражением парааортальных лимфоузлов ²
IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища без перехода на стенку таза
IIIB	Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка
IIIC	Вовлечение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов, независимо от размера и степени опухоли (с обозначениями <i>r</i> и <i>p</i>)
IIIC1	Метастазы в тазовые лимфатические узлы
IIIC2	Метастазы в парааортальные лимфатические узлы
Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек, не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки
IVB	Отдаленные метастазы

Примечание.

¹ Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение на тело матки не учитывается, поскольку переход опухоли на тело матки до операции выявить очень трудно.

² Добавление обозначений *r* (визуализация) и *p* (патоморфология) для стадии IIIC. Пример: если методы визуализации указывают на метастазирование в тазовые лимфатические, то стадия определяется как IIIC1r, а в случае гистологического подтверждения — как IIIC1p.

Таблица 4

**Стадирование на основании классификации FIGO (2009)
и TNM (8-е издание, 2016)**

TNM	FIGO	Распространение
Т — распространение первичной опухоли		
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
T0	Первичная опухоль не определяется	
Tis ¹	Рак <i>in situ</i> , преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)	
T1	Стадия I ²	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Глубина инвазии не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не более 7 мм
T1a1	IA1	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB
T1a2	IA2	Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB
T1b	IB	Клинически определяемый очаг поражения, ограниченный шейкой матки, или микроскопически определяемое поражение большего размера, чем T1A/1A2
T1b1	IB1	Размеры опухоли не более 4 см
T1b2	IB2	Размеры опухоли более 4 см
T2	Стадия II ³	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без вовлечения параметрия
T2a1	IIA1	Размеры опухоли не более 4 см
T2a2	IIA2	Размеры опухоли более 4 см
T2b	IIB	С вовлечением параметрия
T3	Стадия III ⁴	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой

Окончание табл. 4

TNM	FIGO	Распространение	
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища	
T3b	IIIB	Распространение на стенку таза или гидро-нефроз и нефункционирующая почка	
	Стадия IV	Опухоль, распространявшаяся за пределы таза или прорастающая слизистую мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4	IVA ⁵	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки	
M1	IVB	Отдаленные метастазы	
N — состояние регионарных лимфатических узлов		M — отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ⁶	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

Примечание.

¹ В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.

² Стадии IA1 и IA2 диагностируют на основании результатов гистологического исследования операционных препаратов преимущественно после конизации шейки матки. При конизации должна быть удалена вся измененная влагалищная часть шейки матки. Если опухоль определяется макроскопически, то следует отнести ее к стадии T1b. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны, независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение на тело матки не учитывается, поскольку переход опухоли на тело матки до операции выявить очень трудно.

³ При вовлечении параметрия стадия III диагностируется тогда, когда инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В остальных случаях диагностируется стадия IIb. Следует подчеркнуть, что при гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно.

⁴ При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III.

⁵ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

⁶ Включая метастазы в паховых, поясничных лимфатических узлах, а также на брюшине, за исключением серозных оболочек органов малого таза. Исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки малого таза и придатки.

4.2. Диагностика

Оптимальный общий объем обследования включает: осмотр, результаты инструментальных методов обследования и патоморфологическое заключение:

- цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, кольпоскопия, биопсия шейки матки;
- ректовагинальное исследование;
- МРТ органов малого таза с контрастированием;
- КТ органов грудной клетки;
- цистоскопия (показания определяются распространенностью РШМ);
- ректороманоскопия (показания определяются распространенностью РШМ).

При признаках прорастания опухоли в мочевой пузырь и/или прямую кишку необходимо выполнение прицельной биопсии!

- МРТ костей скелета (визуализация костных метастазов);
- МРТ головного мозга (исключение метастатического поражения головного мозга).

4.3. Лечение

При стадии IA1 (инвазия ≤ 3 мм, горизонтальное распространение ≤ 7 мм) при отсутствии эмболов в лимфатических щелях используют конизацию шейки матки с выскабливанием цервикального канала.

При стадии IA2 (инвазия > 3 мм и ≤ 5 мм, горизонтальное распространение ≤ 7 мм) показано выполнение модифицированной расширенной экстирпации матки (тип II/B).

Молодым пациенткам, желающим сохранить фертильность, независимо от лимфоваскулярной инвазии и при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах, может быть предложена расширенная трахелэктомия (тип II/B), также возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме ампутации шейки матки с выскабливанием цервикального канала и тазовой лимфодиссекцией.

При противопоказаниях к хирургическому лечению проводится внутриматочная лучевая терапия (ЛТ).

При IB1 и IIA1 стадиях (опухоль ≤ 4 см) использование комбинации хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательно, так как существенно увеличивает частоту осложнений. При стадии IB1 (опухоль ≤ 4 см) стандартным хирургическим доступом является лапаротомия.

При стадиях IB1 и IIA1 (опухоль ≤ 2 см) рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (тип II или B/C1).

У молодых пациенток (до 45 лет) возможно сохранить функцию яичников, выполнив их транспозицию.

У больных РШМ IB1 стадии (опухоль ≤ 2 см) при глубине инвазии менее 1 см без лимфоваскулярной инвазии и отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах возможно выполнение ультраконсервативного лечения в объеме экстирпации матки (тип I) и тазовой лимфодиссекции.

При стадиях IB1 и IIA1 (опухоль > 2 см) рекомендована расширенная экстирпация матки (тип III/C2).

При стадиях IB1 и IIA1 (опухоль < 4 см) при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах рекомендовано выполнение парааортальной лимфодиссекции. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно («прерванная гистерэктомия») ввиду необходимости проведения послеоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ).

Стадии IB2 и IIA2 (опухоль < 4 см). Комбинация хирургического лечения с ЛТ крайне нежелательна, так как существенно увеличивает частоту осложнений. Возможны несколько вариантов лечения.

1. Расширенная экстирпация матки (тип III/C2). При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах обязательно выполнение поясничной лимфодиссекции. При этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно («прерванная гистерэктомия») ввиду необходимости проведения послеоперационной ХЛТ. При выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах или поражении параметриев показана адъювантная ХТ.
2. ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м^2 на протяжении дистанционной ЛТ).
3. Неoadъювантная ХТ с последующей расширенной экстирпацией матки (тип III/C2) и адъювантной терапией.

При РШМ IIB–IVA стадий стандартом лечения является сочетанная ХЛТ (сочетанная ЛТ + еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м^2 на протяжении дистанционной ЛТ). У молодых пациенток (до 45 лет) при стадии $\leq$ IIB возможно сохранение функции яичников путем их транспозиции из зоны последующего облучения.

У части больных РШМ IVA стадии без перехода опухоли на стенку таза альтернативой ХЛТ может служить экзентерация малого таза (особенно при наличии свищей).

В случаях РШМ IVB стадии рекомендована системная ХТ. При метастазах в парааортальных лимфоузлах возможно проведение сочетанной ХЛТ. Необходимо 6 циклов либо лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности.

С неoadъювантной целью проводится 2–3 курса ХТ.

Рекомендуемые режимы химиотерапии РШМ:

- цисплатин в дозе 40 мг/м^2 в/в еженедельно на фоне дистанционной ЛТ, 6 введений;

- неoadъювантная ХТ:
 - паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в + цисплатин в дозе 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
 - паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
 - паклитаксел в дозе 80 мг/м² в/в + карбоплатин AUC 2 в/в еженедельно, 6 введений;
 - ифосфамид в дозе 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²)* + цисплатин в дозе 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
 - паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в + ифосфамид в дозе 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²)* + цисплатин в дозе 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
- при ХТ I линии используют те же схемы с добавлением бевацизумаба в дозе 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед.;
- паклитаксел в дозе 175 мг/м² в/в в 1-й день + топотекан в дозе 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни + бевацизумаб** в дозе 15 мг/кг в 1-й день, каждые 3 нед.;
- паклитаксел*** 175 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин*** 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
- паклитаксел*** 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин*** AUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
- ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия (+ месна 5000 мг/м²)* в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
- цисплатин в дозе 50 мг/м² в/в + гемцитабин в дозе 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.;
- химиотерапия II линии:
 - митомин в дозе 7,5 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 6 нед.;
 - иринотекан в дозе 125 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни, каждые 4 нед.;
 - гемцитабин в дозе 800–1000 мг/м² в/в в 1, 8 и 15-й дни, каждые 3 нед.;
 - доцетаксел в дозе 75 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
 - капецитабин в дозе 2500 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 нед.;

* Месна применяется в суточной дозе, составляющей 100 % от дозы ифосфамида и разделенной на 3 введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида, через 4 и 8 ч после начала его инфузии.

** Добавление бевацизумаба к ХТ рекомендуется пациенткам в удовлетворительном общем состоянии, с низким риском желудочно-кишечной и мочеполовой токсичности.

*** При наличии в анамнезе ЛТ области малого таза начальные дозы паклитаксела, цисплатина и карбоплатина могут быть редуцированы на 20 %; при удовлетворительной переносимости возможна эскалация доз до стандартных [9].

- бевацизумаб в дозе 7,5–15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед.;
- топотекан в дозе 1,5 мг/м² в/в в 1–5-й дни, каждые 3–4 нед.;
- ифосфамид в дозе 1200–1500 мг/м² в/в в 1–5-й дни (+ месна 1200–1500 мг/м² в 1–5-й дни), каждые 3 нед.;
- винорелбин в дозе 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед.;
- цисплатин в дозе 50 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве в сроки >6 мес. от окончания предшествующего лечения, включавшего производные платины);
- карбоплатин в дозе 400 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3 нед. (при рецидиве шествующего лечения, включавшего производные платины);
- пембролизумаб в дозе 200 мг в/в в 1-й день, каждые 3 нед. — при экспрессии PDL1 >1 % или MSI-H/dMMR в опухоли.

4.4. Дистанционная лучевая терапия

Дистанционное облучение малого таза проводится одновременно с введением цисплатина в дозе 40 мг/м² до суммарной очаговой дозы 45–50 Гр (разовая доза в России составляет 2 Гр за фракцию, в мировой практике — 1,8 Гр за фракцию в режиме облучения 5 раз в неделю).

Продолжительность курса дистанционной ЛТ не должна превышать 5–6 нед. Однако конформное облучение (такое как IMRT, стереотаксическое облучение) не заменяет применение брахитерапии в рутинной клинической практике лечения пациентов с распространенными формами РШМ.

Внутриполостную ЛТ (брахитерапию) проводят под визуальным контролем, предпочтительно — с использованием МРТ, в конце (на 4–5-й неделе при малых объемах опухоли) или после ХЛТ (при больших объемах опухоли).

Внутриполостная и комбинированная внутриполостная/внутриканевая брахитерапия проводится под общей анестезией. Суммарные дозы составляют 40–45 Гр (EQD2) за 3–4 фракции.

Суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего дистанционную ЛТ и брахитерапию, составляют 85–90 Гр (EQD90) на CTV-THR (при суммарных дозах 45 Гр от дистанционного облучения), ≥60 Гр (D98) — на CTV -TIR, ≥90 Гр (D98) — на GTV-TRES.

4.5. Ведение больных раком шейки матки в условиях пандемии COVID-19

В странах с разрешением плановой хирургии рекомендован стандартный подход к лечению РШМ ранней стадии. В странах с ограничением хирургической помощи необходима полноценная диагностика (КТ или ПЭТ) и отсрочка лечения на 6–8 нед. или до разрешения

кризиса для минимизации осложнений длительных операций с потенциальным риском интраоперационных и/или послеоперационных осложнений (трахелэктомия или радикальная гистерэктомия).

В случаях микроинвазивного высокодифференцированного РШМ рекомендуется конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала или простая трахелэктомия с оценкой сторожевого лимфатического узла (по возможности).

При местно-распространенном РШМ целесообразно отдать предпочтение гипофракционированию (увеличение ежедневной дозы радиотерапии и уменьшение количества фракций). Брахитерапию нельзя откладывать у пациентов без симптомов COVID-19.

Необходимо рассмотреть возможность использования телемедицины пациентов, при отсутствии показаний к клиническому обследованию.

5. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Рак яичников (РЯ) — наиболее частый тип рака у женщин, который является основной причиной смерти от рака среди гинекологических злокачественных новообразований, и составил в 2019 г. около 22 530 новых случаев [10–12]. До 75 % всех опухолей яичников это эпителиальные опухоли различного происхождения [12–14]. Пятилетняя выживаемость больных РЯ варьирует от 30 до 92 %, в зависимости от распространения заболевания на момент постановки диагноза и морфологической формы опухоли [15–17]. В 2014 г. новые критерии ВОЗ определили 5 основных гистотипов эпителиального РЯ: серозный высокой (HGSC) и низкой (LGSC) степени злокачественности, эндометриоидный, светлоклеточный и муцинозный рак [15]. Из-за отсутствия методов диагностики у ~75 % пациентов наблюдается метастатическое распространение в брюшной полости и прилежающих органах, что соответствует III и IV стадиям по классификации FIGO.

Наиболее информативным методом диагностики новообразований яичника является экспертное ультразвуковое исследование с оценкой по классификации IOTA.

Признаками злокачественной опухоли при ультразвуковом исследовании являются: солидное образование неравномерной структуры, наличие папиллярных разрастаний, неоднородное многокамерное образование более 10 см, гиперваскуляризация, асцит.

5.1. Определение стадии

Классификации TNM (8-е издание, 2017) и FIGO (2014) применяют к злокачественным опухолям яичника как эпителиального, так и стромального происхождения, включая пограничные опухоли и опухоли с низким потенциалом злокачественности, а также к карциномам фаллопиевых труб и перитонеальным карциномам. Обязательна гистологическая верификация новообразования. Определение для категорий T, N, M соответствует стадиям FIGO. Стадии FIGO основаны на хирургическом стадировании, а стадии TNM — на клинической и/или патологоанатомической классификации (табл. 5, 6).

Таблица 5

Система стадирования рака яичника по TNM (8-е издание, 2017) и FIGO (2014)

TNM	FIGO	Распространение
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности, 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, 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: повреждение капсулы во время операции; повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника / маточной трубы; злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшины
T1c1	IC1	
T1c2	IC2	
T1c3	IC3	
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3 и/или N1	III*	Опухоль поражает один или оба яичника с метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
N1a	IIIA1(i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
N1b	IIIA(ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
T3a, любая N	IIIA2	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
T3b, любая N	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах

Окончание табл. 5

TNM	FIGO	Распространение
T3c, любая N	IIIc	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
M1a	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
M1b**	IVb**	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

Примечание.

* Метастазы в капсулу печени относят к категории T3/стадии III.

** Метастазы в паренхиме печени относят к категории M1/стадии IV.

Таблица 6

Группировка по стадиям

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIa	T2a	N0	M0
Стадия IIIA1	T1/T2	N1	M0
Стадия IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Стадия IIIB	T3b	N0/N1	M0
Стадия IIIC	T3c	N0/N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1b

5.2. Диагностика

Диагноз основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и гистологического исследования материала, полученного во время операции.

Оптимальный общий объем обследования:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- стандартное лабораторное обследование;
- определение СА-125 в крови;
- для женщин моложе 40 лет — определение в крови альфа-фетопротеина (АФП) и бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) для исключения герминогенных опухолей, а также ингибина — для исключения стромальных опухолей;
- фиброгастроудоденоскопия, фиброколоноскопия;
- КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием с целью оценки возможности оптимальной циторедуктивной операции;
- для женщин старше 40 лет: маммография для исключения рака молочной железы с метастазами в яичниках;
- определение НЕ-4 в крови и определение индекса ROMA;
- определение раково-эмбрионального антигена (РЭА) и онкомаркера СА-19.9 в крови при подозрении на муцинозную карциному;
- определение мутации *BRCA 1/2*.

5.3. Хирургическое лечение и хирургическое стадирование

Лечение всех стадий РЯ целесообразно начинать с выполнения полной или оптимальной циторедуктивной операции.

Полная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника на уровне большой кривизны желудка и всех видимых проявлений опухолевого процесса и означает отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли.

Оптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса и допускает наличие остаточных опухолевых узлов, размеры каждого из которых ≤ 10 мм.

Неоптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса, при этом размеры хотя бы одного из макроскопически определяемых остаточных опухолевых очагов > 10 мм в диаметре.

Выполнение лимфаденэктомии у больных III–IV стадиями целесообразно при подозрении на метастатическое поражение лимфоузлов

по данным предоперационного обследования или интраоперационной ревизии. Удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запираательные, преаортальные, парааортальные, аортокаваальные, прекаваальные и паракаваальные лимфоузлы до уровня почечных сосудов.

Органосохраняющее хирургическое вмешательство (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, тазовая и поясничная лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) в виде исключения возможно у молодых пациентов, желающих сохранить фертильность, при серозной карциноме низкой степени злокачественности, эндометриоидной или муцинозной карциноме IA и IC1 стадий при наличии возможности тщательного диспансерного наблюдения и доказанном отсутствии наследственного характера заболевания. При эндометриоидном гистологическом варианте в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного РЭ.

Малоинвазивные хирургические вмешательства, в частности лапароскопические, могут быть использованы только для верификации диагноза, определения стадии или для прогнозирования объема циторедуктивной операции.

5.4. Лекарственное лечение

Решение вопроса о проведении ХТ после операции определяется стадией процесса, морфологическим вариантом опухоли и степенью злокачественности (табл. 7).

Таблица 7

Алгоритм назначения химиотерапии в зависимости от стадии и морфологических особенностей опухоли

Стадия и морфологические особенности опухоли	Вариант лечения
IA и IB стадии в сочетании с несветлоклеточным гистологическим типом и низкой степенью злокачественности	Адъювантная химиотерапия не показана
IA и IB стадии в сочетании со светлоклеточным гистологическим типом или высокой степенью злокачественности	4–6 курсов адъювантной платиносодержащей химиотерапии
IA и IB стадии при отсутствии процедур полного хирургического стадирования	6 курсов адъювантной платиносодержащей химиотерапии или повторное оперативное вмешательство с полным хирургическим стадированием
IC–IV стадии вне зависимости от гистологического типа опухоли	6 курсов лечебной платиносодержащей химиотерапии

При невозможности выполнения на I этапе хирургического вмешательства в оптимальном объеме следует начинать лечение с ХТ с последующей промежуточной циторедуктивной операцией в максимально короткие сроки (после 2–3 курсов ХТ). После операции необходимо проводить дополнительно 3–4 курса ХТ по той же схеме вне зависимости от выраженности лечебного патоморфоза.

Адъювантная ХТ I линии показана при:

- 1) IA и IB стадиях при наличии факторов высокого риска рецидива болезни (высокая степень злокачественности, светлоклеточный гистологический тип, отсутствие полного хирургического стадирования);
 - 2) IC–IV стадиях;
 - 3) невозможности выполнения циторедуктивной операции на I этапе.
- Режим ХТ:

- паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 в/в 3 часа в 1-й день, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день каждые 3 нед.;
- паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в/в 2 часа в 1-й день каждые 3 нед.;
- паклитаксел в дозе 80 мг/м^2 в/в 1 час в 1, 8 и 15-й дни, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день каждые 3 нед.;
- доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в/в 1 час в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в/в 2 часа в 1-й день каждые 3 нед.;
- паклитаксел в дозе 60 мг/м^2 в/в 1 час еженедельно, карбоплатин AUC 2 в/в 1 час еженедельно;
- паклитаксел в дозе 135 мг/м^2 в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м^2 внутривенно в 2-й день, паклитаксел в дозе 60 мг/м^2 внутривенно в 8-й день каждые 3 нед. (допустима замена цисплатина на карбоплатин AUC6 внутривенно в 2-й день)*;
- доксорубин в дозе 50 мг/м^2 в/в 15–30 мин в 1-й день, карбоплатин AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов;
- доксорубин в дозе 50 мг/м^2 в/в 15–30 мин, цисплатин в дозе 75 мг/м^2 в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного курса**.

При III–IV стадиях к ХТ может быть добавлен бевацизумаб: 1) при наличии резидуальных опухолевых узлов $>10 \text{ мм}$; 2) при невозможности выполнения циторедуктивной операции (в данный момент и в перспективе); 3) при IV стадии. Не следует использовать бевацизумаб при проведении предоперационной ХТ. Введение бевацизумаба ($7,5$ или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.) может быть начато с 1-го или

* Внутривенная ХТ используется при II–IV стадии после выполнения первичной циторедуктивной операции в оптимальном объеме (то есть с максимальным размером остаточных опухолевых узлов $\leq 10 \text{ мм}$) и требует предварительной имплантации внутривенного порта.

** Комбинация СР (производное платины и циклофосфамид) не рекомендуется в связи с низкой клинической эффективностью [19].

2-го курса ХТ и продолжено после ее завершения до общего количества 18–22 введения (или до прогрессирования, если оно наступит раньше).

При прогрессировании на фоне ХТ I линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов.

В случае серозного рака низкой степени злокачественности после окончания ХТ возможна поддерживающая эндокринная терапия ингибиторами ароматазы (в стандартных дозах) или тамоксифеном 20–40 мг/сут в течение 3 лет или до прогрессирования [19].

При прогрессировании на фоне ХТ I линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов.

В случае серозного рака низкой степени злокачественности после окончания ХТ возможна поддерживающая эндокринная терапия ингибиторами ароматазы (в стандартных дозах) или тамоксифеном в дозе 20–40 мг/сут в течение 3 лет или до прогрессирования [19].

5.5. Ведение больных раком яичника в условиях пандемии COVID-19

При ранних стадиях РЯ: учесть факторы прогноза (возраст, семейный анамнез), провести полное обследование (МРТ органов малого таза, сывороточные маркеры (CA125 и HE4) с оценкой риска малигнизации – ROMA) с последующей радикальной операцией.

При распространенных стадиях РЯ: необходима морфологическая верификация диагноза (гистология) и начало ХТ до разрешения ситуации с пандемией COVID-19, рассматривая операцию на более позднем этапе.

Начатую периперационную ХТ расширить до 6 циклов, а не до 3-х, с последующей циторедуктивной операцией.

После завершения 6 циклов платиносодержащей адъювантной ХТ поддерживающую терапию (таргетными препаратами) не проводят.

Необходимо внедрение дистанционной оценки токсичности лечения с помощью телекоммуникаций.

Лечение рецидивирующих форм РЯ необходимо продолжать согласно стандартным рекомендациям.

6. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ С СИМПТОМАМИ COVID-19

Симптомы COVID-19 у онкологических больных неспецифичные, возможны нетипичные проявления COVID-19 на фоне противоопухолевого лечения в связи с ослабленным иммунитетом. Нейтропенический сепсис и пневмонит могут быть трудно различимыми на начальном этапе. Таким образом, разработанные четкие рекомендации помогут сократить время получения медицинской помощи [1, 2, 20].

Алгоритм ведения онкологических пациентов при подозрении COVID-19:

- тестирование на COVID-19 и изоляция пациента;
- проведение скрининга и сортировка онкологических пациентов в случаях их контакта с больным с подтвержденной инфекцией COVID-19;
- информирование всех онкологических пациентов о телефоне доверия по вопросам ХТ в случаях появлении жалоб;
- при повышении температуры (с/без респираторных симптомов) заподозрить нейтропенический сепсис, рассматривать его как острую неотложную медицинскую помощь, госпитализировать больного и немедленно начать эмпирическую антибактериальную терапию;
- при подтверждении COVID-19 выполнять медицинские рекомендации страны, региона, области.

Лечение онкологических заболеваний в период пандемии COVID-19

В случаях выявления COVID-19 необходима немедленная госпитализация в инфекционный стационар.

При отсутствии признаков острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и контактов с больными COVID-19, продолжать лечение онкологического заболевания с максимальным сокращением сроков госпитализации, подключением телемедицинских консультаций. Решение вопроса о возможном перерыве или отсрочки лечения.

Решение вопроса о хирургическом этапе лечения должно приниматься согласно распоряжениям Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга. Проводить хирургическое лечение в случаях симптомных опухолей (болевой синдром, синдром сдавления окружающих органов

и при необходимости верификации опухолевого процесса) с целью последующего химиотерапевтического лечения.

Для большинства онкологических пациентов лечение основного заболевания является приоритетным, в сравнении с возможностью заболеть COVID-19.

После обследования онкологических больных по показаниям и отрицательного результата на COVID-19 необходимо продолжить терапию основного заболевания.

Хирургическому этапу лечения отдается приоритет при невозможности отсрочить.

Важным моментом лечения онкологических пациентов при пандемии COVID-19 является этапность оказания помощи.

Амбулаторное ведение онкогинекологических больных:

- 1) консультация новых пациентов на фоне лечения;
- 2) ограничение числа врачей и медицинских сестер;
- 3) ограничение количества персонала, необходимого для ухода за пациентами;
- 4) ограничение сопровождающих членов семьи до одного человека;
- 5) отложить все плановые посещения, перейти к консультациям по телемедицине/веб-консультациям, по телефону или электронной почте;
- 6) отсрочка любого типа вмешательства, которое не является абсолютно необходимым (исследования изображений или сывороточных маркеров), у пациентов с бессимптомным течением и отсутствием признаков прогрессирования заболевания.

Нет четких указаний относительно того, когда онкологический пациент с положительным результатом на COVID-19 может возобновить терапию. В настоящее время экспертными организациями рекомендована стратегия на основе тестов, которая включает 2 последовательных отрицательных мазка из носоглотки в интервале ≥ 24 ч, отсутствие лихорадки и респираторных симптомов. Стратегия работы с пациентами без тестирования должна включать не менее 3 дней с момента устранения симптомов и не менее 7 дней с момента появления симптомов.

Онкологические пациенты с положительным результатом на COVID-19, получающие лучевую терапию, для которых прерывание лечения может уменьшить пользу терапии, должны продолжить лечение.

COVID-19-положительные пациенты должны носить маску и проходить лечение отдельно от других пациентов, и их посещения могут быть временно отделены от назначений других пациентов. Минимальный персонал должен быть вовлечен в день лечения, всегда с соответствующими средствами индивидуальной защиты. Зона обработки должна быть очищена и продезинфицирована в соответствии с рекомендациями COVID-19.

7. РИСКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

Высокий уровень смертности среди пациентов со скомпрометированной иммунной системой является характерной чертой вируса COVID-19, высокая смертность наблюдается прежде всего у пожилых пациентов или пациентов с хроническими заболеваниями [21].

Таким образом, считается, что возможное сосуществование у одного и того же человека диагноза рака и инфекции COVID-19 может привести к синергетическому негативному прогностическому эффекту. Данные выводы оказываются справедливыми и в отношении осложнений, возникающих со стороны свертывающей системы крови.

На сегодняшний момент уже доступны результаты большого клинического исследования, в которое входило 1099 пациентов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией из более чем 550 медицинских центров Китая. Исследование показало, что уровень D-димера был >500 нг/мл у 46,4 % пациентов, при этом у 43 % из них заболевание протекало в легкой форме и около 60 % имели тяжелое течение [22].

N. Tang et al. в своей работе определили, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смертности. Они отметили, что у умерших содержание D-димера составляло в среднем 2,12 мкг/мл (0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших средний показатель составлял 0,61 мкг/мл (0,35–1,29 мкг/мл) при норме $<0,5$ мкг/мл [23]. С. Huang et al. также отметили, что уровень D-димера при поступлении был выше у пациентов, нуждавшихся в реанимационной поддержке. Также было продемонстрировано, что у лиц с тяжелым течением SARS-CoV-2, поступивших в отделения интенсивной терапии, определяли высокие уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-2 и IL-7, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, IFN- γ -индуцибельного белка (IP-10), моноцитарного хемоаттрактного белка (MCP-1), макрофагального белка воспаления (MIP-1 α) и TNF- α . Это позволяет предположить, что у них мог развиться эффект цитокинового шторма [24].

Осложнения со стороны системы гемостаза у больных с сочетанной патологией в виде вирусной инфекции COVID-19 и онкологическими

заболеваниями необходимо рассматривать со стороны нескольких граней.

Нарушения свертывающей системы крови и их последствия (тромбозы и геморрагии) составляют значимую долю причин смерти больных онкологическими заболеваниями.

По данным различных исследователей, от 4 до 20 % всех онкологических больных сталкиваются с клиническими проявлениями венозной тромбоэмболии (тромбозы вен и/или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)) [25].

Повышенная предрасположенность онкологических больных к тромбозам в целом ряде случаев это сочетание причин. Многие клетки рака продуцируют тканевый тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза) [26]. Борьба организма с опухолью сопровождается ростом содержания иммуномодуляторов (фактор некроза опухоли, интерлейкины, интерферон-гамма), обладающих провоспалительным действием и способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства.

Риск связанной с раком венозной тромбоэмболии (ВТЭ) наиболее высок у пациентов, получающих системную ХТ, и у пациентов, госпитализированных на хирургические и медицинские отделения [27], что и приходится переживать пациентам при заболевании любой вирусной инфекцией. В значительной мере увеличивают риск тромбоза и оперативные вмешательства.

С учетом патологической физиологии множественных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов с диагностированной вирусной инфекцией COVID-19 становится крайне обоснованным применение антикоагулянтной терапии.

По данным клинических рекомендации RUSSCO 2019 г., все стационарные онкологические больные должны рассматриваться в качестве кандидатов для антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Факт госпитализации повышает риск ВТЭО за счет снижения двигательной активности. Кроме того, существует ряд дополнительных факторов риска ВТЭО, которые должны быть учтены в конкретной клинической ситуации [28].

В методических рекомендациях шестого пересмотра по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, клинические наблюдения показали, что назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а при их отсутствии гепарина, приводит к обеспечению радикальной выживаемости больных. Гепарин оказывает как не прямое, так и прямое противовоспалительное действие. Ликвидируя микротромбозы, гепарин нормализует микроциркуляцию в легком. Это способствует переводу патологического воспаления

в эффективный иммунный ответ, таким образом обеспечивая адьювантный эффект для противовоспалительной терапии [4].

Критерием назначения препаратов в лечебной дозировке могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня D-димера, протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) (см. приложение) [4]. Опыт назначения лечебных доз НМГ в терапии пациентов с COVID-19 при увеличении показателей D-димера также задокументирован в рекомендациях двух зарубежных сообществ [29, 30].

Стоит обратить особое внимание, что при приеме НМГ в профилактической дозе специальный контроль не требуется. Эти препараты можно и нужно принимать всем пациентам, даже с легким течением заболевания, исключая активное кровотечение, количество тромбоцитов $<25 \cdot 10^9/\text{л}$, непереносимость НМГ и тяжелую почечную недостаточность [31–33].

Одним из представителей группы НМГ является препарат надропарин кальция, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность в рандомизированном клиническом исследовании по сравнению эффективности и безопасности надропарина 2850 МЕ (0,3 мл) против эноксапарина 4000 МЕ (40 мг) в профилактике венозной тромбоэмболии после операции по поводу рака. У пациентов в группе, применявших надропарин, наблюдалось достоверно меньшее количество клинически выраженных ВТЭО, больших кровотечений и случаев смертности к 12-му дню терапии [34].

У пациентов, получавших надропарин, зафиксировано снижение смертности, так же как и у пациентов, перенесших операции. При рандомизации 4498 больных его сравнение с группой, получавшей плацебо, показало снижение общей смертности на 55,7 % и частоты развития ТЭЛА на 50 %. Безопасность препарата не зависела от возраста или клиренса креатинина [35].

При тяжелом течении коронавирусной инфекции осложнением у любой группы пациентов является дыхательная недостаточность, которая требует перевода пациента на аппарат искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В ряде работ, посвященных исследованию надропарина кальция, была доказана безопасность и эффективность применения у пациентов с дыхательной недостаточностью, внебольничной пневмонией, в том числе с COVID-19. Одна неделя лечения надропарином оказывает положительный противовоспалительный эффект, о чем свидетельствует снижение уровня С-реактивного белка, IL-6 и фибриногена. Были также сокращены сроки пребывания в реанимации и стационаре. В работе продемонстрировано увеличение эффективности

проводимой антибиотикотерапии надропарином за счет улучшения микроциркуляции в зоне воспаления и повышения биодоступности антибактериальных препаратов [36]. Безопасность терапии со стороны кровотечений при профилактике ВТЭО у пациентов с высоким риском ТЭО сопоставима с плацебо [33, 36, 37].

Основываясь на приведенных данных, обоснованно сделать вывод, что для профилактики ВТЭО в онкологической практике у пациентов с COVID-19 необходимо применять препараты НМГ.

Надропарин кальция продемонстрировал свою эффективность и безопасность как у онкологических больных, так и у пациентов, находящихся на ИВЛ. Помимо антикоагулянтных свойств данная молекула обладает противовоспалительным эффектом, что может повлиять на успех терапии у данной группы пациентов.

8. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В случаях подозрения или выявления онкологического заболевания на фоне беременности в условиях пандемии COVID-19 необходимо выполнение полного объема обследования с морфологическим подтверждением онкологического заболевания и определением распространенности опухолевого процесса согласно клиническим рекомендациям.

Уровень опухолевых маркеров в процессе физиологической беременности значительно варьирует. Так, например, уровень СА-125 повышается при беременности в первом триместре с последующим снижением, поэтому в I триместре его уровень не является информативным в отношении риска малигнизации.

Вне беременности при новообразованиях придатков матки рекомендовано определение опухолевых маркеров в крови: СА-125 и НЕ-4 для исключения эпителиальных опухолей; АФП и β -ХГЧ — герминогенных опухолей; РЭА, СА19-9 — муцинозных опухолей; ингибина В и антимюллера гормона — стромальных опухолей.

Таким образом, на фоне беременности необходим обязательный общий объем обследования больных при подозрении или при подтверждении злокачественного опухолевого процесса. Диагноз рака на фоне беременности должен основываться на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное полноценное обследование беременных должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий в минимально короткие сроки.

Тактика лечения онкологической пациентки на фоне беременности в условиях пандемии COVID-19 должна быть определена междисциплинарным консилиумом с учетом метода и объема лечения, состояния матери и плода и предполагаемых сроков родоразрешения.

Химиотерапевтическое лечение необходимо проводить начиная со второго триместра беременности и заканчивать за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения [38–40].

Ведение беременных с подозрением или выявленным онкологическим заболеванием в условиях пандемии COVID-19

Выполнение полного объема обследования с морфологическим подтверждением онкологического заболевания и определением распространенности опухолевого процесса согласно клиническим рекомендациям.

Решение вопроса о хирургическом этапе лечения должно приниматься согласно распоряжениям Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга.

Проводить хирургическое лечение в случаях симптомных опухолей (болевой синдром, синдром сдавления окружающих органов и при необходимости верификации опухолевого процесса с целью химиотерапевтического лечения).

Химиотерапевтическое лечение проводить, начиная со второго триместра беременности, и заканчивать за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения.

Лучевой компонент комплексной терапии онкологических заболеваний на фоне беременности возможен только при злокачественных опухолях головы и шеи и агрессивном характере течения заболевания.

В условиях пандемии COVID-19 необходимо продолжение лечения онкологических больных с соблюдением мер противоэпидемиологической защиты пациентов и врачей от инфекции.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Варианты наиболее частой локализации гинекологических онкологических заболеваний:
 - а) рак шейки матки;
 - б) рак эндометрия;
 - в) рак яичника;
 - г) все варианты верны.
2. Имеет ли рак шейки матки морфологическую форму предрака? Да или нет.
3. Каким путем передается COVID-19?
 - а) воздушно-капельным;
 - б) воздушно-пылевым;
 - в) контактным;
 - г) фекально-оральным;
 - д) все варианты верны.
4. Возможны ли нетипичные проявления COVID-19 на фоне противоопухолевого лечения в связи с ослабленным иммунитетом? Да или нет.
5. Какие классификации используются при определении распространенности онкологического процесса при COVID-19?
6. В случаях выявления COVID-19 у онкологического больного:
 - а) немедленная госпитализация в инфекционный стационар;
 - б) решение вопроса лечения амбулаторно.
7. Возможно ли использование полного МРТ или КТ у пациентов с COVID-19 с опухолями яичников? Да или нет.
8. По какой классификации можно провести дифференциальную диагностику между доброкачественным и злокачественным процессом опухолей яичника?
9. Кто является основным источником инфекции COVID-19?

10. Каким методом происходит наблюдение за пациентами, перенесшими рак шейки матки? Диагностика и дальнейшее наблюдение выполняется только цитологическим методом исследования.

Ответы

1. г. 2. Да. 3. д. 4. Да. 5. Стандартные классификации TNM. 6. а. 7. Да. 8. Классификации IOTA. 9. Основным источником инфекции является больной человек. 10. Диагностика и дальнейшее наблюдение выполняется только цитологическим методом исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang Xia, Rui Jin, Jing Zhao, et al. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):e121. Published online 2020 March 03 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9).
2. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337. Published online 2020 Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2019. — 236 с.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 5 (02.04.2020). — 112 с.
5. Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal J. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2015;66:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
7. Lewin SN, Barrena N, Herzog TJ, et al. Comparative performance of the 2009 international federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Nov;116(5):1141-9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f39849>.
8. Ramirez PT, Chiva L, Eriksson AGZ, et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 May;30(5):561-563. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001419>.
9. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2019. — Т. 9. — № 3s2. — С. 203–217. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-203-217>.
10. Terraneo N, Jacob F, Dubrovska A, Grünberg J. Novel Therapeutic Strategies for Ovarian Cancer Stem Cells. *Front Oncol.* 2020 Mar 17;10:319. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00319>.

11. Ring KL, Pakish J, Jazaeri AA. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *Cancer J*. 2016;22:101-107. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000179>.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *Cancer J Clin*. 2019;69:7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
13. Zhang XY, Zhang PY. Recent perspectives of epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;12:3055-3058. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5107>.
14. Klotz DM, Wimberger P. Cells of origin of ovarian cancer: ovarian surface epithelium or fallopian tube? *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296:1055-1062. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4529-z>
15. Torre, L.A Trabert B, DeSantis CE. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:284-296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>.
16. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004;291:2705-2712. <https://doi.org/10.1001/jama.291.22.2705>.
17. Lu Z, Chen J. [Introduction of WHO classification of tumours of female reproductive organs, fourth edition. In Chin.]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2014;43:649-650. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0529-5807.2014.10.001>.
18. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133:401-404. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.013/>
19. Тюляндин С.А., Коломией Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2019. — Т. 9. — № 3s2. — С. 164–176.
20. Ravaud A, Canivet A. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):619-621. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30204-7).
21. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.

24. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
25. Птушкин В.В. Профилактика тромботических осложнений у онкологических больных в группах высокого риска // Медицинский совет. — 2017. — № 4. — С. 88–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-6-88-92>.
26. Falanga A, Gordon SG. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochemistry*. 1985;24(20):5558-5567. <https://doi.org/10.1021/bi00341a041>.
27. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*. 2017;22(2):199–207. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0214>.
28. Сомонова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л. И др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2018. — Т. 8. — № 3s2. — С. 604–609. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-604-609>.
29. The American Venous Forum (AVF). Available: <https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>.
30. National Institute for Public Health and the Environment of Netherlands. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.
31. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Акушерство, Гинекология и репродукция. — 2020. — Т. 14. — № 2. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.132>.
32. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *JTH*. 2020;18(5):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
33. Qian Y, Xie H, Tian R, et al. Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilatory. *COPD*. 2013;11(2):171-176. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.831062>.
34. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P., et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. FX140 Study Investigators.

- J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1693-1700. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x>.
35. Piovella F, Barone M. Clinical experience of nadroparin in patients with cancer. *Eur Oncol.* 2008;4:34-40. <https://doi.org/10.17925/EOH.2008.04.1.34>.
 36. Dmitry Povalyaev. The efficacy of adjuvant use low molecular weight heparins in patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2014;44:P2503.
 37. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1109.
 38. McCormick A, Tomich PG. Cancer in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2018;45(2):187-200.
 39. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Homepage on the Internet. Available: <https://www.nccn.org>.
 40. Peccatori FA, Azim HA, Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):160-170. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии

Параметр	Баллы	Диапазон значений
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	2	< 100
	1	$\geq 100 < 150$
МНО	2	$> 1,4$
	1	$> 1,2 \leq 1,4$
Шкала SOFA	2	≥ 2
	1	1
Общее количество баллов для СИК		≥ 4

Примечание.

МНО — международное нормализованное отношение.

SOFA — Оценка органной недостаточности (Sepsis-related Organ Failure).

Учебное пособие

Анна Эдуардовна Протасова,
Екатерина Николаевна Вандеева,
Ирина Евгеньевна Зазерская,
Рашида Вахидовна Орлова

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ
ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(В ТОМ ЧИСЛЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ)
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

ООО «Эко-Вектор»
Генеральный директор *П. А. Наумов*
Выпускающий редактор *Н. Н. Репьева*
Редактор и корректор *И. В. Смирнова*
Верстка *А. Г. Хуторовской*

Подписано в печать 15.06.2020. Формат 60×90^{1/16}. Бумага офсетная.
Гарнитура MinionPro. Печать офсетная. Усл. печ. л. 3,0. Тираж 400 экз.
Заказ № 54

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Отпечатано ООО «Светлица».
199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Тел. (812) 371-79-54

По вопросам приобретения издания обращаться в ООО «Эко-Вектор».
191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А,
помещение 1Н, тел. (812) 648-83-68. E-mail: info@eco-vector.com

<https://www.eco-vector.com/books/>
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWDS20203>

ISBN 978-5-907201-22-4

9 785907 201224

Антикоррупция, на которую вы можете положиться

- **Фраксипарин – единственный** НМГ, достоверно снижающий смертность у оперированных пациентов^{1,2}
- **Фраксипарин – единственный** НМГ, достоверно снижающий риск тромбоза глубоких вен по сравнению с гепарином³
- **Фраксипарин – сопоставимый** риск развития кровотечений по сравнению с НОГ⁴
- **Фраксипарин имеет сравнимую эффективность и меньший риск** кровотечений, чем эноксапарин^{#,5,6}
- **Фраксипарин** (кальциевая соль надропарина) переносится⁵ лучше эноксапарина натрия⁷

1. Goerts W, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. European American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [8th Edition] Chest 2008; 133: 381-453. 2. Franco Piovella and Marina Barone. Clinical evidence of Nadroparin in Patients with Cancer. European Oncological Digest, Volume 4 Issue 1, 2009. 3. Masetti P, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-924. 4. European Fragiparine Study Group. Comparison of a LMWH and UFH for the prevention of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The EFG Study. *Br J Surg* 1998; 75: 1056-63. 5. Smirnov G, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2950 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (60 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*, 2005(4): 1798-1800. 6. Сравнение эффективности в отношении ВТЭО между Фрагипарином и Эноксапарином в данных исследованиях статистически не подтверждено, однако исследования не доказали преимуществ перед Фрагипарином. 7. Albalade C, et al. Comparison

[illegible]

Наименование, адрес организации, уполномоченной выдать/получить регистрационный удостоверение лекарственного препарата на принятие критерия от потребителя (ООО «Аспен Хилс» 123112, г. Москва, Прохонская наб., д. 6, стр. 2 Тел.: +7 (495) 989-20-51. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, направляйте запросы на электронную почту: asphermedinfo@professionalinformation.co.uk или звоните по телефону +7 (495) 108 02 40. www.aspherpharma.com - RU-NAD-03-20-0000)