



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников

*N. Colombo¹, M. Peiretti¹, G. Parma¹, M. Lapresa¹, R. Mancari¹,
S. Carinelli², C. Sessa^{3,4} & M. Castiglione⁵*

¹*Division of Gynecologic Oncology;*

²*Division of Pathology, European Institute of Oncology, Milan, Italy;*

³*Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland;*

⁴*Montabone Unit for New Drug Development, Fondazione IRCCS,
Istituto dei Tumori di Milano, Milan, Italy;*

⁵*RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland*

Заболеваемость

- Рак яичников является 9-ой наиболее часто встречаемой онкологической патологией у женщин (за исключением рака кожи) и занимает 5-е место как причина женской смертности. Риск приобретения инвазивного рака яичников за время жизни у женщин составляет приблизительно 1 случай из 71. Риск смерти за время жизни от инвазивного рака яичников — 1 на 95 случаев.
- Ежегодно, в США регистрируется около 21550 новых случаев заболевания раком яичников и 14600 летальных исходов. Однако в различных регионах мира определяются разные значения показателей заболеваемости раком яичников; на территории Европейского союза в 2004 году было зарегистрировано 42700 новых случаев заболеваемости, а показатель смертности составил 12 случаев на 100 тыс. женщин в год. Большая часть зарегистрированных летальных исходов от рака яичников характеризовалась наличием серозного гистологического типа опухоли, и у половины заболевших женщин рак яичников был диагностирован в возрасте 60 лет и старше. Таким образом, рак яичников — это социальная проблема, имеющая важное значение в западных странах, хотя ежегодно в развивающихся странах регистрируется более 50% новых случаев болезни.

Факторы риска

- Прослеживается связь рака яичников с несколькими факторами риска, такими как ожирение, использование пудры из талька и некоторыми препаратами для лечения бесплодия.
- Не выявлено явной корреляции между развитием рака яичников и бедным репродуктивным анамнезом, продолжительностью репродуктивного периода. Считается, что раннее наступление менархе и позднее наступление менопаузы увеличивает риск возникновения рака яичников.
- К другим факторам риска, имеющим важное значение для рака яичников, относят генетическую предрасположенность у женщин, носительниц мутаций генов BRCA1 или BRCA2. Риск развития у женщин за время жизни рака молочной железы при наличии мутации BRCA1 и BRCA2 составляет от 60% до 85%, для рака яичников от 26% до 54% при мутации BRCA1, и 10% — 23% — при мутации BRCA2.
- К факторам, связанным с низким риском развития рака яичников, относятся использование оральных контрацептивов, кормление грудью, двусторонняя перевязка труб или гистерэктомия, профилактическая овариоэктомия.

Морфологическая характеристика

- Исходя из современных представлений, под раком яичников подразумевают группу заболеваний различных по своему происхождению, биологическим и

клиническим свойствам, в связи с чем в настоящее время признано, что предложить универсальную, многофакторную систему стадирования для всех видов аденокарцином яичников является сложной задачей.

- В 90% случаев первичное озлокачествление опухолей яичников имеет эпителиальное происхождение (аденокарцинома). Полагают, что в большинстве случаев злокачественный рост возникает из поверхностного эпителия яичников или производных Мюллера протока, включая дистальные отделы фаллопиевых труб; перитонеальные опухоли овариального типа стадируются как первичный рак яичников.
- По классификации опухолей яичников Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) различают 6 главных гистологических типов: серозный, муцинозный, эндометриодный, светлоклеточный, переходноклеточный и плоскоклеточный. Опухоли каждого типа в дальнейшем подразделяются на три соответствующие категории по прогностическому признаку: доброкачественные, злокачественные и промежуточные (позже были названы как пограничные опухоли или опухоли с низким злокачественным потенциалом) и атипичные пролиферативные опухоли. Исходя из архитектоники клеток, аденокарциномы подразделяют на 3 степени по процентному соотношению менее 5%, 5%-50% и более 50% солидного роста в железистом и сосочковом компоненте (классификация FIGO — Международная Организация Гинекологов и Акушеров).
- Муцинозные опухоли состоят из двух подгрупп, так называемого эндоцервикальноподобного муцинозного типа опухоли (серозно-муцинозные или Мюллеровы), обычно относящегося к пограничным видам опухоли и подобного пограничной серозной опухоли, и интестинального типа, встречающегося в последнее время все чаще. При проведении гистологического исследования этого подтипа опухоли важным является отличие ткани метастатической аденокарциномы от тканей верхних отделов желудочно-кишечного тракта (включая желчные пути), поджелудочной железы и шейки матки, а также от первичной муцинозной опухоли яичников. Считается, что пограничные опухоли являются предшественниками серозной карциномы с последующим переходом к низкодифференцированной аденокарциноме. С меньшей частотой пограничные опухоли могут перейти в муцинозную и реже в эндометриодную карциному.
- Высокодифференцированные и низкодифференцированные серозные аденокарциномы считаются различными по своему происхождению видами опухоли. В западных странах приблизительно 80-85% аденокарцином яичников являются серозными. Более чем у 95% пациентов с III-IV стадиями по классификации FIGO выявляется серозная аденокарцинома, в то время как серозная аденокарцинома I стадии диагностируется редко. В основном при серозной аденокарциноме выявляется папиллярная, микропапиллярная архитектура и солидный рост опухоли с типичными щелевидными пространствами; однако железистый, решетчатовидный и трабекулярный типы опухоли, являющиеся более распространенными при других видах аденокарцином, также могут встречаться. При проведенных недавно патологоанатомических и молекулярных исследованиях выявлено, что секреторные эпителиальные клетки Фаллопиевых труб могут быть источником высокодифференцированной аденокарциномы при наследственной форме рака яичников. В редких случаях низкодифференцированная серозная карцинома яичников характеризуется низкой степенью клеточной атипичности и низкой митотической активностью, которая характерна для пограничной опухоли.
- Эндометриодная аденокарцинома считается вторым по распространенности субтипом карциномы яичников (около 10% от всех аденокарцином яичников).

Светлоклеточная аденокарцинома составляет 5% от всех типов аденокарцином и в основном распространена среди женщин Японии. Большинство эндометриоидных и светлоклеточных аденокарцином выявляются на I или II стадиях (FIGO), а эндометриоидная карцинома является самой распространенной опухолью, выявляемой на первой стадии.

- Характеристики переходноклеточного рака являются общераспространенными, однако, большинство опухолей этого типа относятся к серозным высококодифференцированным опухолям с гистологическими характеристиками и иммунофенотипом (экспрессия WT1 и p53), характерными для серозной аденокарциномы. Аденокарциномы с переходноклеточными свойствами встречаются достаточно часто, тем не менее, большинство из них можно отнести к высококодифференцированным серозным опухолям с соответствующими свойствами и иммунофенотипом (экспрессия WT1 и p53).
- Группа опухолей, называемая Мюллерова муцинозная или эндоцервикально-подобная муцинозная или смешанная эпителиальная опухоль с муцинозным компонентом, проявляет незначительные сходства с серозными пограничными опухолями. Опухоль состоит из нескольких видов клеток: эндоцервикальных клеток с апикальными муцинозными (не бокаловидными клетками), реснитчатыми клетками и, так называемыми, недифференцированными клетками. Для этого типа опухоли характерна связь с наличием эндометриоза. Большинство недифференцированных карцином, происходящих из поверхностного эпителия яичников, имеют характеристики высококодифференцированной аденокарциномы.

Молекулярно-генетическая характеристика

- Основанная на данных патологической анатомии и генетики, классификация, предложенная Курманом, разделяет опухолевые клетки на 2 группы: тип I и тип II.
- Субстрат для возникновения опухоли первого типа хорошо изучен, и чаще всего данный тип опухоли возникает из пограничной опухоли. Часть клеток первого типа имеют изменчивые свойства, характерные для муцинозной, эндометриоидной и светлоклеточной аденокарциномы, тогда как остальные являются медленно растущими новообразованиями (низкодифференцированные серозные аденокарциномы). Опухоли первого типа характеризуются различными видами мутаций (включая KRAS, BRAF, PTEN и β -катенин) и являются сравнительно генетически стабильными. Низкодифференцированные серозные аденокарциномы и ранее им предшествующие изменения (серозные пограничные опухоли) характеризуются взаимно исключающей последовательностью мутаций в KRAS, BRAF и ERBB2 онкогенах. Считается, что мутации в KRAS и BRAF онкогенах встречаются на ранних этапах развития низкодифференцированной серозной пограничной опухоли, и при дальнейшем изучении эти же мутации онкогенов KRAS и BRAF, определяемые в серозной пограничной опухоли, были выявлены в эпителиальной цистаденоме, прилегающей к серозному пограничному компоненту. Мутации KRAS и BRAF выявляются приблизительно в 10% эндометриоидных аденокарцином, мутация PTEN встречается в 20%. Схожие молекулярно генетические изменения при исследовании одного образца, включая утрату гетерозиготности в 10q23 хромосоме и PTEN мутации, наблюдались при эндометриозе, атипичном эндометриозе и эндометриоидной аденокарциноме яичников.
- Опухоли второго типа являются высококодифференцированными биологически агрессивными опухолями, и ткани послужившие субстратом для возникновения данного типа опухоли не определены. Полагают, что эти опухоли возникают de novo из целомического эпителия, прототипом является серозная адено-

карцинома. Данная группа опухолей включает: высокодифференцированную переходноклеточную аденокарциному, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (МММТ) и недифференцированные аденокарциномы. Опухоли второго типа демонстрируют выраженную генетическую нестабильность и мутацию в гене TP53, при этом мутации, характерные для первого типа опухолей не были выявлены.

- Наследственные опухоли, связанные с мутациями BRCA1 и BRCA2 относятся ко второму типу опухолей.

Диагноз

- Наиболее часто встречаемыми симптомами рака яичников являются: дискомфорт в брюшной полости, невыраженные боли в животе, чувство переполнения, изменения в работе кишечника, ранняя насыщаемость, диспепсия и вздутие.
- Заподозрить рак яичников возможно при обнаружении пальпируемого образования в малом тазу. Иногда рак яичников может манифестировать клиникой кишечной непроходимости вследствие наличия опухолевых масс интрабрюшинно или дыхательной недостаточностью вследствие накопления плеврального выпота.
- На ранних стадиях болезни, пациентки, находящиеся в пременопаузальном периоде, отмечают нерегулярные менструации. При сдавлении опухолевыми массами мочевого пузыря или прямой кишки, могут появиться жалобы на частое мочеиспускание и/или запоры. В редких случаях, пациентки могут ощущать вздутие в нижних отделах живота, давление или боли во время полового акта. Вторичные боли, связанные с перфорацией или перекрутом опухоли, являются нехарактерными.
- На поздних стадиях болезни, чаще всего появляются симптомы, связанные с накоплением асцита и увеличением живота в объеме вследствие наличия объемного образования в брюшной полости. Эти симптомы проявляются увеличением размеров живота, вздутием, запорами, тошнотой, анорексией или ранней насыщаемостью. При IV стадии болезни часто встречается дыхательная недостаточность вследствие наличия плеврального выпота. При метастазировании в лимфатические узлы, могут пальпироваться увеличенные паховые, надключичные и подмышечные лимфатические узлы.
- Определение СА125 в сыворотке крови широко используется в качестве маркера при подозрении на эпителиальный рак яичников и для первичной прогностической оценки степени распространения опухоли. Не стоит забывать, что ложноположительные результаты могут быть получены при нескольких состояниях, в частности при возникновении воспалительных изменений в брюшной полости, таких как эндометриоз, аденомиоз, воспалительные заболевания в малом тазу, менструация, фиброма матки или доброкачественные кисты. При проведении ретроспективного анализа образцов сыворотки 5500 женщин, которые были внесены в регистр Швеции, выявлено повышение уровня СА125 у 175 женщин. В конечном счете, рак яичников был диагностирован у 6 из этих женщин, а также у 3 женщин был выявлен рак яичников с нормальным уровнем СА125. Специфичность данного теста составляет 98,5% для женщин старше 50 лет, но снижается до 94,5% для женщин моложе 50 лет (таким образом, имеет низкое прогностическое значение). При сравнении значений маркера СА125 у двух групп: женщин, с повышенным уровнем маркера СА125 и невыявленным раком яичников, и женщин, у которых данное заболевание было диагностировано, в последней группе существовала большая вероятность роста значения СА125 с течением времени.
- Трансвагинальная ультразвуковая сонография часто включается в список исследований для оценки опухолевых масс в малом тазу. Явными признаками

распространенного рака яичников является наличие опухолевых образований в области яичников, с солидным и кистозным компонентами, иногда встречаются внутренние перегородки и/или септы, асцит или признаки метастазирования по брюшине.

- Скрининг, включающий определение СА125 и ультразвуковую сонографию является эффективным методом для выявления рака яичников на ранних стадиях. Было проведено крупное рандомизированное исследование, в котором 202638 женщин в постменопаузе (в возрасте 50 — 74 лет) были распределены в 2 скрининговые группы, проходящие ежегодные обследования: в первой группе определялся уровень СА125 и выполнялась трансвагинальная УЗ-сонография, во второй группе — только трансвагинальная УЗ-сонография. В исследовании было показано, что скрининговое обследование, включающее определение СА125 и трансвагинальную УЗ-сонографию является более специфичным методом, чем проведение только УЗИ, для выявления первичного рака яичников. Несмотря на многообещающие результаты, мультимодальный скрининг все еще не может называться золотым стандартом для раннего выявления рака яичников. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования, доказывающие влияние мультимодального скрининга на продолжительность жизни пациентов больных раком яичников.
- Дополнительные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), могут дать дополнительную информацию, но не являются необходимыми исследованиями при проведении предоперационной оценки в рутинной практике. Целью визуализации при подозрении на рак яичников является отличие доброкачественного поражения придатков от тех изменений, которые в дальнейшем потребуют патологоанатомического исследования для выявления злокачественного роста. При сомнительных результатах по данным УЗИ, использование МРТ усиливает специфичность метода визуализации, тем самым снижая частоту вмешательств на доброкачественных новообразованиях. КТ используется для диагностики и планирования лечения при распространенном раке яичников. Использование ПЭТ/КТ не рекомендуется для диагностики первичного рака яичников у женщин в постменопаузе в связи с большим числом ложноположительных результатов

Стадирование и факторы риска

- Хирургическое стадирование требует выполнения срединной лапаротомии с тщательным осмотром брюшной полости в соответствии с рекомендациями FIGO (Табл.1). При подозрении на рак яичников необходимо выполнить биопсию брюшины диафрагмальной поверхности, латеральных каналов, малого таза, полную или избирательную лимфаденэктомию тазовых и парааортальных лимфатических узлов, удаление большого сальника. Должны быть произведены смывы с 4-х областей брюшной полости (диафрагмы, правого и левого латеральных каналов и малого таза), а также выполнены тотальная гистерэктомия и двустороннее удаление придатков. При муцинозном типе опухоли должна быть выполнена аппендэктомия.
- У 22% больных ранним раком яичников проведение хирургического стадирования приводит к выявлению распространенных форм заболевания. Young с соавторами представил систематическое последовательное повторное стадирование 100 пациенток оперированных в разных клиниках с изначально установленной I или II стадией болезни. У 31 (31%) из 100 больных стадия болезни оказалась выше ранее установленной — III стадия болезни была выявлена у 23 (77%) из 31 пациенток. Ранее невыявленные очаги чаще всего определялись по брюшине малого таза, в асцитической жидкости, в других тканях малого таза, парааортальных лимфатических узлах и диафрагме.

- Необходимость выполнения тазовой и парааортальной лимфодиссекции связана с высокой частотой вовлечения данных зон в патологический процесс у пациенток с предполагаемыми I и II стадиями болезни. Cass с соавторами показали, что у 96 пациенток с объемным образованием, ограниченным одним яичником, при микроскопическом исследовании в 15% случаев выявляется поражение лимфатических узлов. Среди этих пациенток, в 50% случаев отмечалось поражение тазовых лимфатических узлов, 36% — парааортальных, и 14% — поражение лимфоузлов в обеих зонах. У всех этих пациенток была верифицирована III стадия болезни. При распространенном раке яичников преимущество выполнения забрюшинной лимфаденэктомии остается спорным. Benedetti с соавторами показал влияние системной аортальной и тазовой лимфаденэктомии на безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с резекцией пораженных лимфатических узлов у пациентов с IIIВ-С и IV стадиями эпителиального рака яичников. Авторы продемонстрировали, что системная лимфаденэктомия увеличивает безрецидивную выживаемость, не влияя при этом на общую выживаемость [1].
- Хирургическое вмешательство, по возможности, должно производиться онкогинекологом, который имеет достаточный опыт лечения рака яичников. Большинство общих хирургов мало знакомы с анатомией забрюшинного пространства, в частности с расположением кровеносных сосудов. Факты показывают, что вероятнее всего хирургическое стадирование будет выполнено общим хирургом неадекватно в 65% случаев по сравнению со стадированием, проведенным общим гинекологом (48%).
- Первичная циторедуктивная операция является стандартным методом на первом этапе лечения больных распространенным раком яичников. Считается, что удаление максимально возможного объема опухоли влияет на увеличение продолжительности жизни. В действительности, уменьшение объема опухоли до проведения химиотерапии может синхронизировать клеточное деление, усилить эффект лекарственного лечения метастазов, уменьшить необходимое число курсов химиотерапии для уменьшения остаточной опухоли и снизить частоту развития лекарственной резистентности. Bristow с коллегами проанализировали 81 исследование, включающие 6885 пациенток, и показали, что увеличение числа пациенток, которым была выполнена максимальная циторедукция, на каждые 10% коррелировало с увеличением медианы продолжительности жизни на 5,5%.
- Прогноз пациенток с субоптимальной циторедуктивной операцией остается неблагоприятным. В случаях, когда невозможно выполнить оптимальную циторедуктивную операцию, может быть выполнено промежуточное хирургическое вмешательство; факт уменьшения распространенности заболевания и удовлетворительные показатели общей выживаемости были продемонстрированы в некоторых ретроспективных исследованиях. В 1995 году, в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном Гинекологической Онкологической Кооперированной группой (GCG) Европейской Организации по Исследованиям и Лечению Рака (EORTC), было показано, что промежуточное хирургическое лечение значительно увеличивает показатели безрецидивной и общей выживаемости.
- Приблизительно в 15% случаев эпителиальный рак яичников диагностируется на IV стадии болезни. В целом, медиана продолжительности жизни пациентов с IV стадией болезни составляет 15-23 месяца, а предполагаемая 5-летняя выживаемость — 20%. В ретроспективном анализе 360 больных с IV стадией болезни, получивших хирургическое лечение с последующей химиотерапией (6 курсов внутривенного введения паклитаксела и препаратов платины) было показано, что пациенты с микроскопическими признаками резидуальной опу-

холи после оперативного лечения имели наилучшие результаты лечения, тогда как у пациентов с резидуальной опухолью 0,1 — 1,0 и 1,1 — 5,0 см наблюдались схожие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, радикальная циторедуктивная операция может быть обоснована в случае достижения микроскопической резидуальной опухоли.

Таблица №1. Стадирование рака яичников

I	Опухоль ограничена яичниками
IA	Опухоль ограничена одним яичником, асцита нет. Нет опухолевых проявлений на внешней поверхности яичника, капсула интактна
IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, нет асцита. Нет опухоли на внешней поверхности, капсулы интактны
IC	Опухоль, такая же, как при стадиях IA и IB, но с наличием опухоли на поверхности одного или обоих яичников, или нарушением капсулы, или имеется асцит, и/или обнаруживаются опухолевые клетки в перитонеальном смыве
II	Опухоль вовлекает один или оба яичника и распространяется в полость малого таза
IIA	Опухоль характеризуется распространением и/или метастазами в матку и/или маточные трубы
IIB	Распространение на другие ткани малого таза
IIC	Опухоль такая же, как в стадиях IIA и IIB, но имеется опухоль на поверхности одного или обоих яичников, или отмечается разрыв капсулы, или асцит, и/или обнаруживаются опухолевые клетки в перитонеальном смыве
III	Опухоль вовлекает один или оба яичника с перитонеальными имплантатами и/или метастазами в забрюшинные и паховые лимфатические узлы. Метастазы по поверхности печени. Распространение ограничено областью малого таза, но с верифицированными метастазами в большой сальник
IIIA	Опухоль ограничена областью малого таза, нет метастазов в лимфатические узлы, но имеются гистологически доказанные микроскопические метастазы по брюшине и брюшной полости
IIIB	Опухоль одного или обоих яичников с гистологически доказанными метастазами по брюшине, диаметр которых не превышает 2 см; в лимфатических узлах метастазов нет
IIIC	Метастазы в брюшную полость диаметром более 2 см и/или метастазы в забрюшинные либо паховые лимфатические узлы
IV	Опухоль одного или обоих яичников с отдаленными метастазами. Плеврит с цитологически обнаруживаемыми опухолевыми клетками, паренхиматозные метастазы в печени.

Лечение

- Объем хирургического вмешательства и послеоперационной химиотерапии определяется стадией заболевания и другими клинико-морфологическими прогностическими факторами.

Ранние стадии (I и IIa стадии по FIGO)

- Если опухолевый процесс у пациентов ограниченным только малым тазом и нет дополнительных проявлений метастатического процесса в брюшной полости хирургическое стадирование становится важным этапом для прогнози-

рования результатов лечения и является независимым прогностическим фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни.

- Оперативное вмешательство должно включать тотальную абдоминальную гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника, выполнение смывов с брюшной полости, биопсию брюшины, ревизию брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки состояния тазовых и парааортальных лимфатических узлов. Пациентам, желающим сохранить детородную функцию, возможно выполнение односторонней сальпингоофорэктомии с адекватным стадированием на основании консилиума.
- С появлением минимально инвазивной хирургической техники, стало возможным выполнять лапароскопически или с помощью роботизированной техники адекватный объем хирургических вмешательств для комплексного стадирования, включая лапароскопическую забрюшинную лимфаденэктомию и оменэктомию. В дальнейшем необходимо проведение крупных исследований с оценкой безрецидивного интервала и продолжительности жизни для сравнения лапароскопического и лапаротомического методов хирургического стадирования.
- Типичные клинические и патологоанатомические прогностические факторы, такие как степень дифференцировки опухоли, стадия FIGO, гистологический тип, асцит, разрыв опухоли до проведения хирургического лечения, экстракапсулярный рост и возраст пациентки, были определены с помощью многофакторного анализа как независимые прогностические факторы при эпителиальном раке яичников. Verote с соавторами показали на большом количестве пациенток с ранней стадией болезни, что степень дифференцировки опухоли является наиболее важным фактором, оказывающим влияние на безрецидивную выживаемость. Затем следуют разрыв опухоли до хирургического лечения, разрыв опухоли во время проведения операции и возраст пациентки. На основании этих прогностических факторов и после проведения оптимального хирургического стадирования, пациентка может быть отнесена к низкому, среднему или высокому риску развития рецидива заболевания. К опухолям с низким риском относятся IA-IB стадия с низкой степенью дифференцировки (G1); промежуточному риску — IA-IB и G2; к высокому риску — IC с любой степенью дифференцировки, IB или IC и G2-G3, светлоклеточный рак.

Химиотерапия

- Адьювантная химиотерапия при ранних стадиях рака яичников остается спорным вопросом. В последнем мета-анализе 5 крупных проспективных клинических исследований (в 4 из 10 исследований пациенты получали химиотерапию на основе производных платины) было показано, что проведение химиотерапии считается более эффективным методом, чем наблюдение за большими ранними стадиями рака яичников. У пациентов, получавших адьювантную химиотерапию на основе препаратов платины, была больше продолжительность жизни (HR 0,71; 95% CI 0,53-0,93) и время до прогрессирования (HR 0,67; 95% CI 0,53-0,84), чем у пациентов, не получавших адьювантное лечение. Даже если предположить, что у 2/3 пациентов, включенных в два крупных исследования, было проведено неадекватное стадированием болезни, нельзя исключить некоторое преимущество от назначения химиотерапии у пациентов с адекватным стадированием. Таким образом, разумно заключить, что адьювантная химиотерапия рекомендована не только пациентам с неадекватно проведенным стадированием болезни, но и при адекватном стадировании у пациентов с умеренным и высоким риском.
- До сих пор остается спорным вопрос о продолжительности лечения. Только в одном рандомизированном исследовании (GOG 157) было показано, что назна-

чение 6 курсов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости при значительно большей токсичности по сравнению с 3 курсами терапии. Таким образом, основываясь на данных мета-анализа, рекомендовано проведение 6 курсов монохимиотерапии карбоплатином в качестве адъювантного лечения ранних стадий рака яичников у пациентов с промежуточным и высоким риском.

Распространенная болезнь (IIb — IIIc стадии по FIGO)

- В группу распространенного рака яичников была включена IIb стадия, поскольку по данным классификации FIGO на этой стадии болезни в процесс вовлекаются другие ткани малого таза, вследствие чего ухудшается прогноз, показатели 5-летней выживаемости снижаются с 71%-90% при ранних стадиях до 65% при IIb стадии.
- Стандартным лечением распространенного рака яичников является проведение циторедуктивной операции и последующее назначение химиотерапии с использованием препаратов платины.
- С 1986 года оптимальной считается циторедуктивная операция с резидуальными очагами ≤ 1 см в наибольшем измерении, также показано, что выполнение операции без видимых проявлений резидуальной болезни увеличивает продолжительность жизни. По данным литературы, у пациентов, которым была выполнена оптимальная циторедуктивная операция, медиана продолжительности жизни составляет 39 мес., по сравнению с 17 мес. у пациентов с субоптимальными остаточными образованиями. В нескольких последовательных исследованиях продемонстрировано, что оптимальное хирургическое вмешательство чаще всего может быть выполнено квалифицированными хирургами, онкогинекологами, нежели общими хирургами.
- Больным, у которых по каким-либо причинам максимальная циторедукция на первом этапе не была произведена, показано выполнение промежуточной циторедуктивной операции при наличии положительной динамики или стабилизации болезни на фоне химиотерапии [IIIb]. Оптимальным является выполнение промежуточной циторедуктивной операции после 3 курсов химиотерапии и назначение еще 3 курсов терапии после оперативного вмешательства.

Химиотерапия

- После проведения циторедуктивной операции, дальнейшее лечение больных распространенным раком яичников включает химиотерапию с использованием препаратов платины.
- С 1996 года стандартом лечения является комбинация препаратов платины и паклитаксела. В исследовании GOG 111 было продемонстрировано статистически достоверное преимущество комбинации препаратов платины и паклитаксела по сравнению со стандартным режимом с использованием производных платины и циклофосфида у первично нелеченных больных распространенным раком яичников III и IV стадии. По данным GOG 114, замена цисплатина на карбоплатин не влияет на отдаленные результаты лечения, однако стоит отметить меньшую частоту токсических эффектов и более простой режим введения карбоплатина [I]. Длительное наблюдение за больными в исследованиях GOG 111 и OV.10 показало, что 6-летняя безрецидивная выживаемость составила только 18%. Попытки улучшить столь низкие отдаленные результаты стали причиной разработок экспериментальных стратегий с добавлением третьего препарата к различным комбинациям, который не должен обладать перекрестной резистентностью к препаратам платины и таксанам.
- В крупнейшее исследование III фазы, инициированное Гинекологической онкологической Интергруппой (GCIIG), было включено 4312 больных и иссле-

довано 5 различных режимов лечения. Каждый режим включал 8 курсов химиотерапии: две группы получали лечение с использованием трех препаратов (карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин и карбоплатин, паклитаксел, липосомальный доксорубицин), другие две группы получали последовательно 4 курса химиотерапии с использованием двух препаратов (карбоплатин-топотекан и карбоплатин-гемцитабин) и 4 поддерживающих курса с включением карбоплатина и паклитаксела; контрольная группа получила 8 курсов стандартного лечения карбоплатином и паклитакселом. Не было отмечено никакого статистически достоверного преимущества или клинического улучшения от использования комбинации трех химиопрепаратов по сравнению с контрольной группой [1].

- В настоящее время нет данных, рекомендуемых 2-х и 3-х компонентные схемы лечения, поэтому паклитаксел и карбоплатин все еще остаются препаратами выбора.
- В трех рандомизированных исследованиях было проанализировано влияние длительности химиотерапии (количество курсов) на общую выживаемость. Ни в одном из исследований не было различий по медиане продолжительности жизни, тогда как длительность химиотерапии оказывала влияние на развитие токсичности (особенно на течение полинейропатии). По результатам данного исследования стандартом лечения было определено проведение 6 курсов химиотерапии.
- Характерной особенностью эпителиального рака яичников является распространение роста опухоли по поверхности брюшины в пределах брюшной полости. Проведение внутрибрюшинной химиотерапии считается локально направленным лечением на зону распространения болезни, при этом уменьшаются проявления системной токсичности. Результаты, доложенные Национальным институтом рака (NCI) в январе 2006 года, показали, что проведение внутрибрюшинной химиотерапии совместно с системным лечением увеличивает продолжительность жизни больных после оптимальной циторедуктивной операции по сравнению только с системной химиотерапией (общая выживаемость составила 65,6 мес. и 49,7 мес. соответственно, при этом относительный риск смерти снизился на 21,6%). Однако внутрибрюшинная химиотерапия, как лечебный метод, требует дальнейшего исследования и обсуждения, поскольку остаются нерешенными вопросы токсичности и переносимости (менее половины пациентов смогли получить запланированное лечение — 42% из 205 больных).
- В недавно проведенном мета-анализе было показано, что при использовании внутрибрюшинной химиотерапии относительный риск прогрессирования (HR 0,792; 95% CI 0,688-0,912; P = 0,001) и относительный риск смерти (HR 0,799; 95% CI 0,702 — 0,910; P = 0,0007) снижаются на 21%. Эти данные стали основанием для внедрения внутрибрюшинной химиотерапии с использованием препаратов платины в качестве первой линии лечения больных III стадией рака яичников после проведения оптимальной циторедуктивной операции. Достижение компромисса между выживаемостью и переносимостью является поводом для проведения дальнейших больших межгрупповых исследований III фазы по оценке внутрибрюшинной химиотерапии в первой линии лекарственной терапии больных распространенным раком яичников [1].

Рецидивная болезнь

- Выбор адекватной тактики лечения при рецидивах заболевания зависит от сроков возникновения и распространения патологического процесса, а также длительности промежутка от окончания предыдущей линии химиотерапии.
- Пациентам с платиночувствительной болезнью и длительным интервалом без лечения (например, >24 мес.), особенно при наличии единичного рецидивного

очага и хорошем общем статусе может быть предложена хирургическая операция. В последнем мета-анализе было показано, что наиболее важным прогностическим фактором, оказывающим влияние на продолжительность жизни больных после проведения повторной циторедуктивной операции, является оптимальная циторедукция. Как оказалось, что пропорциональное увеличение на 10% числа больных, которым была выполнена повторная оптимальная циторедуктивная операция, приводит к удлинению на 3,0 мес. медианы продолжительности жизни. Стоит отметить, что роль повторных циторедуктивных операций была изучена только в ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследованиях, поэтому очевидна необходимость проведения рандомизированных исследований для определения преимущества повторных циторедукций.

- Если прогрессирование заболевания выявлено во время проведения химиотерапии с использованием препаратов платины, то такое течение болезни считается платинорефрактерным, при развитии рецидива в течение 6 месяцев от окончания химиотерапии — платинорезистентным, а при развитии рецидива через 6 месяцев и более — платиночувствительным течением болезни.
- При развитии стойкого длительного эффекта после проведения платиносодержащей химиотерапии, высока вероятность повторного ответа на режимы лечения с платиновыми производными. Выбор между цисплатином и карбоплатином зависит от ранее использованного цитостатика, переносимости препарата и остаточной токсичности. Эффективность комбинации паклитаксела и карбоплатина у больных с платиночувствительным рецидивом была изучена в двух крупных исследованиях ICON4 и OVAR 2.2. В этих параллельных исследованиях сравнивались 6 курсов химиотерапии препаратами платины и комбинация паклитаксела с платиновыми производными у 802 больных с платиночувствительными рецидивами (почти 50% пациенток получали ранее паклитаксел и платиновые производные), промежуток без лечения составлял >6 мес. (OVAR2.2) и >12 мес. (ICON4). Относительный риск прогрессирования и риск смерти снижались на 23% при использовании комбинации паклитаксела и производных платины ($p=0.006$). Выраженность эффекта не зависела от таких показателей, как рандомизация в группы, время до возникновения рецидива, схемы первой линии химиотерапии, количества линий химиотерапии, возраста и общего состояния пациентов. Таким образом, у больных с платиночувствительными рецидивами данный режим химиотерапии улучшает продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость по сравнению с использованием только платиновых производных [1].
- Учитывая влияние на кумулятивную нейротоксичность как паклитаксела, так и карбоплатина, риск возникновения выраженной токсичности у больных с рецидивами рака яичников после первой линии химиотерапии с использованием этих препаратов резко возрастает, если повторное лечение начинается в течение 12 мес. от окончания первой линии химиотерапии. Частота клинически значимой остаточной нейротоксичности стала основной причиной для поиска платиносодержащих комбинаций, не вызывающих токсичность данного вида. В исследовании AGO-OVAR продемонстрировано значительное увеличение времени до прогрессирования и объективного противоопухолевого эффекта без ухудшения качества жизни у 356 больных с платиночувствительными рецидивами после 6 курсов химиотерапии гемцитабином и карбоплатином в сравнении с применением одного карбоплатина. Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе оставила 8,6 мес. (95% CI 7,9-9,7) и в контрольной группе — 5,8 мес. (95% CI 5,2-7,1), ($p=0,0031$). Частота ответов на лечение составила 47,2% и 30,9% соответственно. При оценке общей выживаемости не было получено статистически значимых различий.

- На последнем ежегодном конгрессе ASCO было представлено многоцентровое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности комбинации карбоплатина и пегилированного липосомального доксорубина в сравнении с карбоплатином и паклитакселом у 976 больных с платиночувствительными рецидивами эпителиального рака яичников. Исследование показало, что в экспериментальной группе показатель безрецидивной выживаемости оказался не хуже, чем в группе контроля (11,3 мес. и 9,4 мес. соответственно; HR=0,821, 95% CI 0,72-0,94; P=0,005), и отмечалась низкая частота тяжелой и отсроченной токсичности. Этот режим может быть предложен в качестве стандартного для лечения больных с подобными характеристиками болезни.
- Химиотерапия пациентов с платинорефрактерной болезнью обычно характеризуется низким противоопухолевым эффектом и короткой продолжительностью жизни [С]. При повторном введении платиносодержащих схем лечения противоопухолевый эффект наблюдается в ~10% случаев. Аналогичная эффективность выявляется при использовании других противоопухолевых препаратов при развитии рефрактерной болезни на паклитаксел и платиновые производные (топотекан, доцетаксел, пероральный этопозид, липосомальный доксорубин, гемцитабин, ифосфамид и гексаметилмеламин). Стойкий ответ на лечение может быть достигнут в редких случаях или почти невозможен, поэтому главной целью терапии этой группы больных является паллиативное лечение. Особое внимание должно быть уделено побочным эффектам используемых препаратов. Пациентов с хорошим общим статусом и мотивацией на дальнейшее лечение следует рассматривать как потенциальных кандидатов на участие в экспериментальных исследованиях с новыми препаратами.
- Повторные операции с паллиативной целью могут рассматриваться у больных с признаками кишечной непроходимости, получавших две и более линии химиотерапии без особого эффекта. Критериями отбора пациентов для проведения паллиативного хирургического вмешательства (резекция опухоли, наложение обходного анастомоза) являются предполагаемая продолжительность жизни, общий объективный статус пациента, наличие асцита, желание жить, местные проявления болезни и подозрение на кишечную непроходимость.

Наблюдение

- Динамическое наблюдение после первичного лечения до конца не определено и должно включать тщательный сбор анамнеза, общий осмотр и обследование малого таза с периодичностью 1 раз в 3 мес. на протяжении первых двух лет, 1 раз в 4 мес. в течение третьего года, 1 раз в 6 мес. в течение 4 и 5 года или до прогрессирования заболевания.
- Исследование значений онкомаркера СА125 во время химиотерапии используется для оценки эффективности проводимого лечения. Согласно критериям GCIG, прогрессирование или рецидив болезни устанавливается при выявлении последовательного роста значений маркера СА125 в сыворотке крови. Прогрессирование болезни должно быть подтверждено двумя повышенными значениями маркера СА125, измеренными с интервалом в одну неделю. Датой маркерного прогрессирования считается дата впервые зарегистрированного повышения СА125. Оценка болезни по изменениям маркера СА125 не может быть произведена у пациенток, получающих мышинные антитела и при выполнении хирургических и медицинских вмешательств, затрагивающих брюшину и плевру в течение 28 дней до даты анализа. После того, как было доказано прогностическое значение маркера СА125 для выявления рецидива, определение его в сыворотке крови стало активно использоваться в период динамического наблюдения после завершения химиотерапии.

- В случае раннего выявления рецидива болезни по показателю онкомаркера, пациентам часто начинают лечение при отсутствии клинических признаков болезни, однако вопрос об эффективности такой терапии остается открытым. На ASCO 2009 были представлены результаты крупного исследования III фазы по оценке клинического преимущества раннего начала химиотерапии, основанного только на повышении маркера СА125, и дальнейшего наблюдения за больными, и началом лечения после появления клинических признаков болезни. В исследование было включено 527 больных с полной ремиссией и нормальными значениями маркера СА125 после первой линии химиотерапии, содержащей препараты платины. Пациентам, попавшим в группу незамедлительного лечения, химиотерапия второй линии была проведена на 4,8 мес. раньше и третья линия на 4,6 мес., по сравнению с группой, оставленной под наблюдением до появления клинических признаков рецидива. При медиане наблюдения 49 мес. и 351 зарегистрированном летальном исходе, в обеих исследуемых группах не отмечена разница в значениях продолжительности жизни (HR = 1,01; 95% CI 0,82-1,25; P = 0,91). Качество жизни было ниже в группе больных, начавших лечение до появления клинических признаков болезни, по-видимому, это связано с использованием более интенсивных режимов лечения и длительностью периода лечения.
- В заключение следует отметить, что нет преимущества в раннем определении значений маркера СА125 для выявления рецидива. Даже при выявленном росте маркера, химиотерапию следует начинать только при появлении клинических симптомов рецидива болезни [1]. Однако важно информировать женщин о выборе тактики динамического наблюдения и иметь в виду тот факт, что рост маркера СА125 может отражать наличие потенциально резектабельных макроскопических рецидивов.
- КТ следует выполнять при наличии клинических и лабораторных (повышение СА125) признаков прогрессирования болезни. ПЭТ-КТ может быть более информативным методом по сравнению с КТ для выявления очагов болезни, особенно поражения лимфатических узлов, метастазов по брюшине и очагов по капсуле печени. При планировании хирургического лечения, ПЭТ позволяет более точно выявить потенциальных кандидатов для проведения вторичного хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. *American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, GA: American Cancer Society 2009.*
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. *Cancer statistics 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225–249.*
3. Boyle P, Ferlay J. *Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481–488.*
4. Easton DF, Ford D, Bishop DT. *Breast Cancer Linkage Consortium: breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Am J Hum Genet 1995; 56: 265–271.*
5. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. *Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1365–1372.*
6. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. *Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. Am J Hum Genet 1997; 60: 496–504.*
7. Frank TS, Manley SA, Olopade OI et al. *Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. J Clin Oncol 1998; 16: 2417–2425.*
8. *The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. N Engl J Med 1987; 316: 650–655.*
9. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G et al. *Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001; 345: 235–240.*
10. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA et al. *Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. JAMA 1993; 270: 2813–2818.*
11. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616–1622.*

12. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and a proposal. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 29–41.
13. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 4–25.
14. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 267–282.
15. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 161–174.
16. Kurman RJ, Shih I. Pathogenesis of ovarian cancer: lesson from morphology and molecular biology and clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151–160.
17. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 14–18.
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–340.
19. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 311–321.
20. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072–3076.
21. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 Jan; 80: 56–61.
22. Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566.
23. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568–572.
24. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
25. Wils J, Blijham A, Naus A et al. Primary or delayed debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1068–1073.
26. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M et al. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146–150.
27. Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP5 vs. CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1157–1168.
28. Lawton FG, Redman CWE, Luesley DM et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 61–65.
29. Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629–634.
30. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 83–89.
31. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol* 1998; 9: 1097–1101.
32. Zanetta G, Chiari S, Rota S et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of child-bearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1030–1035.
33. Childers JM, Lang J, Surwit E, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 25.
34. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263–273.
35. Sevela P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 2349–2352.
36. Sjoval K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 333–336.
37. Vergote J, De Brabanter, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.
38. Colombo N, Guthrie D, Chiari S et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with earlystage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125–132.

39. Trope C, Kaern J, Hogberg T et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–288.
40. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6: 887–893.
41. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; issue 3: CD004706.
42. Bell J, Brady MF, Young RC et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432–439.
43. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1): S161–S192.
44. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974–979.
45. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159–166.
46. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 801–812.
47. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
48. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
49. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G et al: Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamidecisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2003, 13: 144–148.
50. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
51. Bertelsen K, Jakobsen A, Strøyer J et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49: 30–36.
52. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 284–289.
53. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997; 8: 327–333.
54. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
55. Hess LM, Benham-Hutchins M et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gyn Cancer* 2007; 17: 561–570.
56. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265–274.
57. Markman M, Reichman B, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389–393.
58. Cantu MG, Buda A, Parma G et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1232–1237.
59. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
60. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an Intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
61. Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian

- cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *J Clin Oncol* 2009; 27: 185.
62. Bais JJ, Ansink AC, Schilthuis MS. Intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. In Ledermann JA, Hoskins WJ, Kaye SB, Vergote I (eds): *Clinical Management of Ovarian Cancer*. London: Martin Dunitz Ltd 2001; 165–178.
63. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
64. Fulham MJ, Carter J, Baldey A et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 462–468.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: А.С. Тюляндина