

Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины

Ключевые слова

- Рак яичников
- Рак маточной трубы
- Первичный рак брюшины
- Химиотерапия
- Хирургия

Список сокращений

КТ	—	компьютерная томография
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ЭГДС	—	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	—	электрокардиография
ECOG	—	Eastern Cooperative Oncology Group scale (шкала Восточной объединённой онкологической группы)
RECIST	—	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (критерии оценки эффекта при солидных опухолях)

Термины и определения

Полная циторедуктивная операция — выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс.

Оптимальная циторедуктивная операция — выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными опухолевыми узлами, каждый из которых имеет диаметр не более 10 мм.

Субоптимальная циторедуктивная операция — экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными узлами, из которых хотя бы один более 10 мм в диаметре.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Рак яичников, маточной трубы и первичный рак брюшины — группа злокачественных опухолей, исходящая из эпителия соответствующих органов. Клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и маточных труб практически аналогичны раку яичников, поэтому нозологии рассматриваются в данных рекомендациях вместе. Далее по тексту будет использоваться термин «рак яичников».

1.2. Этиология

У 10% больных раком яичников развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённый — синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов *BRCA* ¹. У оставшихся пациентов рак яичников имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются отсутствие беременностей; курение; избыточный вес; частое использование препаратов от бесплодия (исследования не дают чёткого суждения по этому фактору риска); использование гормональной заместительной терапии, содержащей только эстрогены, в течение не менее чем 10 лет (исследования не дают чёткого суждения по этому фактору риска) ².

1.3. Эпидемиология

В структуре онкологических заболеваний женского населения России в 2015 году рак яичников составил 4,4%, что соответствует 9-му месту. «Грубые», нестандартизированные показатели заболеваемости раком яичников в России в 2015 году составили 17,88 на 100 тысяч женского населения, что в абсолютном выражении составило 14 049 новых случаев заболевания. Средний возраст женщин на момент установки диагноза — 59,3 года. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком яичников составили 11,03 случая на 100 тысяч женского населения. Прирост показателей заболеваемости раком яичников за предшествующие 10 лет составил 3,12% ³.

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2015 году среди женщин рак яичников составил 5,6%, что соответствует 7-му месту. Нестандартизированные

показатели смертности от рака яичников в России в 2015 году составили 9,91 на 100 тысяч женского населения. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака яичников в России в 2015 году составили 5,33 на 100 тысяч населения ³.

1.4. Кодирование по МКБ-10

Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины (C48):

C48.0 — Забрюшинного пространства.

C48.1 — Уточнённых частей брюшины.

C48.2 — Брюшины неуточнённой части.

C48.8 — Поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Злокачественное новообразование яичника (C56).

Злокачественное новообразование других и неуточнённых женских половых органов (C57):

C57.0 — Фаллопиевой трубы.

C57.1 — Широкой связки.

C57.2 — Круглой связки;

C57.3 — Параметрия.

C57.4 — Придатков матки неуточнённых.

C57.7 — Других уточнённых женских половых органов.

C57.8 — Поражение женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

C57.9 — Женских половых органов неуточнённой локализации.

1.5. Классификация

1.5.1. Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013):

- 8441/3 серозная карцинома:
- 8460/3 низкой степени злокачественности (low grade);
- 8461/3 высокой степени злокачественности (high grade);

- 8380/3 эндометриоидная карцинома;
- 8480/3 муцинозная карцинома;
- 8310/3 светлоклеточная карцинома;
- 9000/3 злокачественная опухоль Бреннера;
- 8474/3 серозно-муцинозная карцинома;
- 8020/3 недифференцированная карцинома;
- 8323/3 смешанная эпителиальная карцинома.

1.6. Стадирование

Стадирование рака яичников производится по классификации FIGO (таблица 1).

Таблица 1. Стадирование рака яичников по TNM и FIGO (издание, 2010)

TNM	FIGO	Распространение
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрывом капсулы, наличием опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости

TNM	FIGO	Распространение
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2c	IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтверждёнными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
T3a	IIIA	Микроскопические, гистологически подтверждённые внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении
T3 и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых лимфоузлах)
M1	IV	Отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы). Примечание: метастазы по капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток

TNM	FIGO	Распространение
		процесс классифицируется как M1/стадия IV

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациентки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Сбор информации о жалобах и деталях анамнеза проводится с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения ⁴

- У всех пациенток после подтверждения диагноза рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на возможное наличие наследственного заболевания ¹.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Информация о наследственной этиологии рака яичников позволяет определить пациенток, нуждающихся в проведении генетического тестирования. Положительные результаты генетического тестирования позволяют рекомендовать родственникам пациентки пройти генетическое тестирование, а также влияют на выбор тактики лечения самой пациентки (см. ниже).

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр. Особого внимания требуют оценка общего состояния по шкале ECOG, оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, температуры тела, гемодинамики, увеличения периферических лимфоузлов, наличие плеврита и асцита ⁴.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: Особого внимания требуют оценка общего состояния по шкале ECOG, оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, температуры тела, гемодинамики, увеличения периферических лимфоузлов, наличие плеврита и асцита ⁴.

2.3. Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнить серию анализов крови ⁵.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: Необходимо выполнить развёрнутые клинический и биохимический анализы крови. В биохимическом анализе следует определить показатели функции печени, почек.

Также следует выполнить анализ крови на онкомаркёр СА125, исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи.

- При отсутствии морфологической верификации диагноза рекомендуется определение HE4 в сыворотке крови ⁶.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств II)

Комментарии: Определение HE4 не заменяет необходимость морфологической верификации диагноза, однако повышенный уровень HE4 увеличивает специфичность диагностики рака яичников, что может помочь в дифференциальной диагностике.

- При подозрении на муцинозную карциному рекомендуется определение РЭА и СА19-9 в сыворотке крови ⁷.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: РЭА и СА19-9 могут повышаться при муцинозной карциноме, что позволяет в последующем контролировать эффективность проводимого лечения.

- Для женщин до 40 лет рекомендуется анализ крови на АФП и бета-хорионический гонадотропин, а также анализ крови на ингибин ⁸.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств II)

Комментарии: Частота неэпителиальных опухолей яичников увеличивается в молодом возрасте. Для них рекомендуется анализ крови на АФП и бета-хорионический гонадотропин для исключения герминогенных опухолей, а также анализ крови на ингибин для исключения стромальных опухолей.

- Всем пациенткам с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности рекомендовано определение мутации BRCA1 и 2 путём взятия образца крови, соскоба слизистой ротовой полости или опухолевого биоптата ^{1,9}. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств II)**

Комментарии: Частота мутаций BRCA1 и 2 при указанных гистологических типах составляет около 15%. Информация о наличии мутации BRCA полезна с точки зрения предсказания более высокой чувствительности опухоли к терапии алкилирующими препаратами, производными платины и PARP-ингибиторами.

2.4. Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнить биопсию новообразования ⁹.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения; назначение консервативного лечения требует обязательной морфологической верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования. В случае риска

осложнений, связанных с биопсией при планировании гистологического исследования, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования или экссудата и получить материал для цитологического анализа.

- Рекомендуется выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: ЭГДС — обязательный метод исследования пациентов с подозрением на опухоль яичников. ЭГДС позволяет исключить первичную опухоль, а также оценить наличие сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ.

- Рекомендуется выполнить колоноскопию ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: Колоноскопия — обязательный метод исследования пациентов с подозрением на опухоль яичников. Колоноскопия позволяет исключить первичную опухоль, а также оценить наличие сопутствующих заболеваний нижних отделов ЖКТ.

- Рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием ⁹.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

Комментарии: КТ позволяет (а) визуализировать первичную опухоль, (б) выявить метастазы заболевания, (в) оценить возможность выполнения оптимальной циторедуктивной операции.

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки при невозможности выполнения КТ грудной клетки ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: КТ органов грудной клетки с большей чувствительностью и специфичностью способно выявить метастазы в лёгких, а также в лимфоузлах средостения. Но при невозможности КТ следует выполнить рентгенографию грудной клетки.

- Рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) шейно-надключичной области, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза при невозможности выполнения КТ ¹⁰.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: УЗИ — наиболее простой метод визуализации образований в брюшной полости и полости таза. Однако этот метод существенно уступает КТ в отношении оценки возможности выполнить оптимальную циторедукцию. Оценка эффекта химиотерапии по критериям RECIST 1.1 также невозможна по УЗИ.

- Женщинам старше 40 лет рекомендуется выполнить маммографию для исключения метастазов рака молочной железы в яичники или синхронного рака молочной железы ¹¹.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

- Рекомендуется выполнить лапароскопию при необходимости верификации диагноза, уточнения стадии или для оценки возможного объема циторедуктивной операции ⁹.

Комментарии: Лапароскопия не используется для выполнения циторедуктивных вмешательств. Однако данный метод полезен для оценки распространённости, когда выполнение оптимальной циторедукции сомнительно для стадирования, если оно не было выполнено адекватно при выполнении циторедукции, а также для верификации диагноза, если менее инвазивные способы неэффективны.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

2.5. Иная диагностика

- Рекомендуется проводить гистологическое исследование биоптата или хирургически удалённого опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры ^{12, 13}:
- Размеры опухоли, повреждение капсулы или распространение опухоли на капсулу.
- Гистологическое строение опухоли.
- Степень злокачественности опухоли.
- Наличие злокачественных клеток в каждом отдельно взятом биоптате брюшины, а также в большом сальнике.
- Указание общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов.
- Степень лечебного патоморфоза в случае предоперационной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

- Рекомендуется цитологическое исследование аспириатов с брюшины или экссудата плевральных или брюшной полостей с целью уточнения стадии ^{12, 13}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

3. Лечение

- При распространённости опухоли и состоянии пациентки, позволяющем выполнить оптимальную циторедуктивную операцию на первом этапе, рекомендуется проведение хирургического вмешательства в объёме полной или оптимальной циторедукции ¹.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: Определение полной и оптимальной циторедукции см. в разделе «Термины и определения».

- В случае наличия стадии I–II при ревизии брюшной полости рекомендуется выполнение процедур хирургического стадирования ^{12, 13}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: Для хирургического стадирования рака яичников выполняют следующие манипуляции:

- Срединная или нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и малого таза и обеспечения адекватного доступа к большому сальнику.
- Если морфологической верификации диагноза нет, лапаротомию следует проводить со срочным интраоперационным морфологическим исследованием.
- Если обнаружен асцит, жидкость аспирируют для цитологического исследования. При отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины (в том числе с её диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза).
- Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают, все подозрительные участки подвергают биопсии. Вся поверхность брюшины должна быть осмотрена. Спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен.
- Даже если проведённый осмотр не подтвердил наличие метастазов, выполняют биопсию брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы.
- Тотальная лимфаденэктомия целесообразна при I–II стадиях, полной циторедукции, а также при оптимальной циторедукции при наличии увеличенных лимфоузлов. Подлежат удалению внутренние, наружные, общие подвздошные, запирательные, преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные лимфоузлы до уровня почечных сосудов.
- Удаление большого сальника является обязательным и выполняется на уровне большой кривизны желудка при распространённом раке яичника, возможна резекция неизменённого большого сальника на уровне поперечно-ободочной кишки при раннем раке яичника.
- Удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке и в случае подозрения на его поражение.

Тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) в виде исключения возможна у молодых пациенток раком яичников IA стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах, когда реально тщательное диспансерное наблюдение и доказано отсутствие наследственного рака яичников. При эндометриоидном гистотипе в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия.

- При невозможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе рекомендуется начинать лечение с химиотерапии ¹⁴.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: К пациенткам, которым показана предоперационная химиотерапия, могут относиться пациентки с тяжёлым соматическим статусом, наличием тяжёлой сопутствующей патологии, а также пациентки с крайне выраженной распространённостью опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции.

Эти пациентки нуждаются в выполнении промежуточной циторедуктивной операции в максимально короткие сроки (после 2–3 курсов индукционной химиотерапии). После операции пациенткам проводится дополнительно 3–4 курса химиотерапии по той же схеме.

- Рекомендуется отказаться от проведения адъювантной химиотерапии при соблюдении следующих условий:
- Ia-Ib стадия.
- Карцинома низкой степени злокачественности (G1).
- Невсветлоклеточный гистологический тип.
- Полностью выполнены процедуры хирургического стадирования [15](#), [16](#), [17](#).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

- Пациенткам с IA, IB стадиями с карциномами высокой степени злокачественности или светлоклеточным гистологическим типом, а также тем, кому не выполнены процедуры хирургического стадирования, рекомендуется провести 4–6 курсов адъювантной платиносодержащей химиотерапии (таблица 2) [15](#), [16](#), [17](#).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: В случае невыполнения процедур стадирования во время первой операции альтернативой адъювантной химиотерапии является выполнение повторной операции с целью стадирования.

В таблице 2 представлены режимы адъювантной/первой линии химиотерапии.

Таблица 2. Химиотерапия первичного рака яичников

Показания	Режим химиотерапии
Пациентки с IA, IB стадиями при наличии факторов риска, все пациентки с IC–IV стадиями, а также пациентки, которым не выполнена циторедуктивная операция	1) Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 часа в 1-й день, карбоплатин** AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов 2) Паклитаксел** 175 мг/м ² в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин** 75 мг/м ² в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов 3) Паклитаксел** 80 мг/м ² в/в 1 час в 1, 8, 15-й дни, карбоплатин** AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-

Показания	Режим химиотерапии
	<p>дневного курса, 6 курсов</p> <p>4) Доцетаксел** 75 мг/м² в/в 1 час в 1-й день, цисплатин** 75 мг/м² в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов</p> <p>5) Паклитаксел** 60 мг/м² в/в 1 час еженедельно, карбоплатин** AUC 2 в/в 1 час еженедельно, 18 введений</p> <p>6) Паклитаксел** 135 мг/м² в/в 3 часа в 1-й день, цисплатин** 75 мг/м² внутривенно во 2-й день, паклитаксел** 60 мг/м² внутривенно в 8-й день 21-дневного курса, 6 курсов (допустима замена цисплатина** на карбоплатин** AUC 6 внутривенно во 2-й день)</p> <p>7) Карбоплатин** AUC 6–7 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов</p> <p>8) Цисплатин** 50 мг/м² в/в 2 часа, доксорубицин** 50 мг/м² в/в 15 минут, циклофосфамид** 500 мг/м² в/в 30 минут в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов</p>

Внутрибрюшинная химиотерапия используется только при III стадии в случае выполнения первичной циторедуктивной операции с максимальным размером остаточных опухолевых узлов не более 1 см и требует предварительной имплантации внутрибрюшинного порта.

*Комбинация CP (производное платины и циклофосфамид**) не рекомендуется к использованию у пациенток раком яичников в связи с меньшей клинической эффективностью.*

- Всем пациенткам с раком яичников, начиная с IC стадии, при отсутствии противопоказаний рекомендована лечебная платиносодержащая химиотерапия в количестве 6 курсов (таблица 2) [12](#).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

- Рекомендуется добавить к химиотерапии бевацизумаб** при наличии после циторедуктивной операции остаточных опухолевых узлов более 1 см (или если циторедуктивная операция не выполнена и не планируется в ближайшем будущем) или при IV стадии [18](#).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: *Бевацизумаб** используется в дозе 7,5 или 15 мг/кг в/в с интервалом в 3 недели в течение суммарно 18–22 курсов (или до прогрессирования, если оно наступит раньше), начиная с первого или второго курса химиотерапии.*

- В случае серозного рака низкой степени злокачественности после окончания химиотерапии рекомендуется поддерживающая эндокринная терапия ¹⁹.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: *В качестве препаратов рекомендованы ингибиторы ароматазы или тамоксифен** до прогрессирования или в течение трёх лет. Необходимость определения экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона для определения чувствительности к эндокринной терапии не доказана и является опциональной.*

- Целесообразно прекратить лечение после проведения шести (максимум восьми) курсов химиотерапии и перейти к проведению динамического наблюдения до признаков прогрессирования заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарии: *В случае прогрессирования опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии (платинорефрактерный рак) возможна попытка назначения монокимиотерапии одним из неплатиновых препаратов (см. таблицу 3). Во всех других случаях, в том числе при неполном эффекте проведённого лечения и наличии остаточной опухоли, рекомендуется динамическое наблюдение до прогрессирования. Поддерживающая терапия, за исключением бевацизумаба** и эндокринной терапии, является неэффективной. Операция second-look также не рекомендуется.*

- Рекомендуется считать прогрессированием рака яичников наличие любого из следующих критериев: (а) клинически или радиологически подтверждённое прогрессирование; (б) рост СА125 в два раза выше верхней границы нормы (если ранее он находился в пределах нормы) или рост СА125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения (если во время лечения нормализации СА125 не зафиксировано), подтверждённое повторным анализом с интервалом не менее 1 недели ²⁰.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: *Критерии прогрессирования рака яичников НЕ являются абсолютным показанием для начала новой линии химиотерапии, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например для оценки длительности бесплатинового интервала.*

- Хирургическое лечение рецидивов рака яичников рекомендуется при соблюдении следующих условий:
- платиноочувствительный рецидив заболевания (длительность бесплатинового интервала более 12 месяцев);
- наличие одной или нескольких рецидивных опухолей в отсутствие канцероматоза и асцита;
- предыдущая циторедуктивная операция была без макроскопически определяемой остаточной опухоли;
- общее состояние по шкале ECOG 0 баллов ^{21, 22}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарии: Отдельные пациентки с рецидивами рака яичников могут рассматриваться как кандидаты для повторных циторедуктивных вмешательств. Повторная циторедукция целесообразна только в том случае, если может быть выполнена без макроскопически определяемой остаточной опухоли. Хирургическое вмешательство следует планировать до начала химиотерапии по поводу рецидива.

- Рекомендуется рассматривать в качестве показания для начала химиотерапии второй и последующих линий рост очагов и наличие жалоб со стороны пациентки, связанных с прогрессированием опухолевого процесса ²³.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

- Рекомендуется основывать выбор химиотерапии рецидивов рака яичников в первую очередь на длительности бесплатинового интервала, который рассчитывается от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования ^{12, 20}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии:

Выделяют следующие типы рецидивов:

- платиночувствительный рецидив: длительность бесплатинового интервала превышает 6 месяцев;
- платинорезистентный рецидив: длительность бесплатинового интервала составляет менее 6 месяцев;
- платинорефрактерный рецидив: прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время химиотерапии первой линии либо в течение 1 месяца после её завершения.

В таблице 3 суммированы рекомендуемые для лечения рецидивов рака яичников режимы химиотерапии.

Таблица 3. Допустимые режимы химиотерапии второй и последующих линий (средняя продолжительность химиотерапии второй линии составляет 4–6 курсов)

Показания	Гистологический тип	Режим химиотерапии
Бесплатиновый интервал более 6 месяцев	Все гистотипы, кроме муцинозного и светлоклеточного	Цисплатин** 75 мг/м ² или карбоплатин** AUC 5–6 в/в в 1-й день 21-дневного курса в сочетании с одним из нижеследующих препаратов: – паклитаксел** 175 мг/м ² в/в в 1-й день 21-дневного курса (или 60–80

Показания	Гистологический тип	Режим химиотерапии
		<p>мг/м² в/в в 1, 8, 15-й дни 21-дневного курса);</p> <ul style="list-style-type: none"> – доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного курса; – доксорубицин** 40–50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного курса; – пегилированный липосомальный доксорубицин 30 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного курса; – гемцитабин** 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса; – винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса; – этопозид** 100 мг внутрь в 1–7-й дни 21-дневного курса; – топотекан 0,75 мг/м² в/в в 1–3-й дни 21-дневного курса
	Светлоклеточный	Иринотекан** 60 мг/м ² в 1, 8, 15-й дни + цисплатин** 60 мг/м ² в 1-й день 28-дневного курса
	Муцинозный	<p>Оксалиплатин** 130 мг/м² в 1-й день + капецитабин# 2000 мг/м² в 1–14-й дни 21-дневного курса)</p> <p>Оксалиплатин** 85 мг/м² в/в 120 мин, кальция фолинат** 400 мг/м² в/в 120 мин, фторурацил** 400 мг/м² в/в болюс, фторурацил** 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней</p>
Бесплатиновый интервал <6 мес, включая платинорефрактерный рак		<p>I. Химиотерапия одним из следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – этопозид** 100 мг внутрь в 1–10-й дни 21-дневного курса или 50 мг внутрь в 1–21-й дни 28-дневного курса; – доксорубицин** 50–60 мг/м² в/в в 1-

Показания	Гистологический тип	Режим химиотерапии
		<p>й день 21-дневного курса; – винорелбин** 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса; – топотекан 1,25 мг/м² в 1–5-й дни 21-дневного курса; – топотекан 3,7–4 мг/м² в/в еженедельно; – пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² в 1-й день 28-дневного курса; – гемцитабин** 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 28-дневного курса; – паклитаксел** 60 мг/м² в/в еженедельно; – доцетаксел** 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного курса.</p> <p>II. Метрономная химиотерапия: метотрексат** 2,5 мг внутрь 2 раза в день 2 дня в неделю и циклофосфамид** 50 мг внутрь ежедневно без перерыва.</p> <p>III. Гормонотерапия: летрозол# 2,5 мг в сутки внутрь, анастрозол** 1 мг в сутки внутрь, тамоксифен** 20–40 мг в сутки внутрь или мегестрол 160 мг в сутки внутрь. Симптоматическая терапия</p>

- При платиночувствительном рецидиве заболевания с длительностью бесплатинового интервала более 6 месяцев рекомендуется назначение комбинации производного платины (цисплатина** или карбоплатина**) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной пациентки (таблица 3) ^{24, 25, 26}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Па)

- При длительности бесплатинового интервала более 24 месяцев рекомендуется повторное назначение комбинации производного платины и таксанов для лечения рецидива ^{26, 27}.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Па)

- При платинорезистентном рецидиве с длительностью бесплатинового интервала менее 6 месяцев, включая случаи платинорефрактерного рака, рекомендуется монокимиотерапия неплатиновым препаратом (таблица 3) ^{24, 25}.

Комментарии: В случае неэффективности двух подряд режимов химиотерапии дальнейшее проведение химиотерапии сомнительно ввиду прогнозируемой низкой эффективности. Рекомендуются либо симптоматическая терапия, либо включение в клинические исследования ²⁸.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III)

- При использовании в качестве химиотерапии первой линии бестаксановой комбинации рекомендуется включение таксанов в качестве химиотерапии второй линии (в комбинации с производными платины при платиночувствительном рецидиве и монокимиотерапии таксанами при платинорезистентном) ²⁷.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

- Рекомендуется добавление бевацизумаба** (в дозе 7,5–15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели до прогрессирования) к химиотерапии для всех пациенток с рецидивами рака яичников ^{29, 30}.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарии: Применение бевацизумаба** рекомендуется вместе со следующими режимами химиотерапии:

- производное платины с паклитакселом** или гемцитабином** при бесплатиновом интервале более 6 месяцев;
- пегилированный липосомальный доксорубицин**, топотекан или паклитаксел** при бесплатиновом интервале менее 6 месяцев.

После окончания химиотерапии бевацизумаб** следует продолжить до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

- При платиночувствительных рецидивах светлоклеточного рака яичников рекомендуется применение комбинации цисплатина** и иринотекана** (таблица 3) ³¹.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III)

- При рецидивах муцинозного рака яичников рекомендуется применение комбинаций на основе оксалиплатина** и капецитабина** (таблица 3) ³².

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III)

- Рекомендуется добавление PARP-ингибитора олапариба в рамках поддерживающей терапии при соблюдении всех следующих условий ³³:
- серозная карцинома высокой степени злокачественности;
- наличие герминальной или соматической мутации *BRCA*;
- объективный эффект после последней платиносодержащей химиотерапии, назначенной по поводу платиночувствительного рецидива.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: Приём олапариба в дозе 400 мг 2 раза в сутки должен быть начат в течение 8 недель после окончания платиносодержащей химиотерапии и продолжен до прогрессирования заболевания.

- Применение лучевой терапии рекомендуется в следующих случаях: (а) рецидивы, не отвечающие на современные режимы химиотерапии; (б) рецидивы несерозных карцином (прежде всего светлоклеточной) ³⁴.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарии: Некоторые несерозные гистологические типы, например светлоклеточный, муцинозный или эндометриоидный, во многих случаях локализованы в тазу, а метастазирование может быть ограничено регионарными лимфатическими узлами. В условиях резистентности муцинозных и значительной части светлоклеточных карцином к лекарственной терапии применение лучевой терапии на рецидивные очаги и метастазы является целесообразным.

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

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведённых хирургических вмешательств и/или химиотерапии ³⁵.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

5. Профилактика

- Рекомендуется следующий алгоритм наблюдения за пациентками ^{21, 23}:
- анализ крови на СА125, осмотр гинеколога и УЗИ брюшной полости и малого таза 1 раз в 3 месяца в течение двух лет, 1 раз в 4 месяца в течение третьего года, далее каждые 6 месяцев;
- углублённое обследование (КТ брюшной полости и малого таза, рентгенография/КТ грудной клетки) показано при росте СА125, появлении жалоб или находок при гинекологическом осмотре или УЗИ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: Принципы динамического наблюдения за пациентками раком яичников после проведённого первичного лечения до конца не определены. Результаты крупного международного исследования MRCOV-05 продемонстрировали отсутствие необходимости тщательного инструментального обследования пациенток с целью максимально раннего выявления рецидива ²³. Целесообразно начало химиотерапии второй линии при появлении клинических симптомов. Раннее начало химиотерапии второй линии, например, при возникновении маркёрного рецидива не увеличивает продолжительность жизни, но ухудшает

её качество в связи с возникновением побочных эффектов. С другой стороны, возможна польза от полных повторных циторедуктивных вмешательств при возникновении рецидива у некоторых пациенток с рецидивами ^{21, 22}. Последний аргумент указывает на целесообразность регулярного наблюдения за пациентками с данной патологией после окончания лечения.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование уровня антигена аденогенных раков СА-125 в крови (при установлении диагноза)	Ib	A
2	Выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (при установлении диагноза)	IIb	B
3	Выполнены ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза)	IIb	B
4	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	IIb	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
5	Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (при установлении диагноза)	IIb	B
6	Выполнена колоноскопия (при установлении диагноза)	IIb	B
7	Выполнено ультразвуковое исследование молочных желёз у женщин моложе 40 лет (при установлении диагноза)	IIb	B
8	Выполнена маммография у женщин 40 лет и старше (при установлении диагноза)	IIb	B
9	Выполнено цитологическое исследование мазков с шейки матки и цервикального канала (при установлении диагноза)	IIb	B
10	Выполнено цитологическое исследование жидкости из брюшной полости при наличии (при установлении диагноза)	IIb	B
11	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	IIb	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
12	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удалённых тканей (при хирургическом вмешательстве)	Ib	A
13	Выполнена химиотерапия и/или гормонотерапия и/или таргетная терапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или гормонотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии)	Ib	A
14	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	IIb	B
15	Выполнен общий (клинический) анализ крови развёрнутый не более чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии	IIb	B
16	Выполнена адъювантная химиотерапия и/или таргетная терапия не позднее 60 дней от момента хирургического вмешательства (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	IIb	B
17	Начат первый курс химиотерапии и/или таргетной терапии и/или гормонотерапии не позднее 60 дней от момента выявления клинических симптомов прогрессирования (при наличии	Ib	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)		

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Коломиец Л.А., проф., зав. отделением гинекологии с группой профилактики и ранней диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ (Томск).
2. Морхов К.Ю., канд. мед. наук, ст. научный сотрудник отделения гинекологического ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).
3. Нечушкина В.М., канд. мед. наук, ст. научный сотрудник отделения гинекологического ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).
4. Покатаев И.А., канд. мед. наук, ст. научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).
5. Тюляндин С.А., проф., зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).
6. Тюляндина А.С., канд. мед. наук, ст. научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).
7. Урманчеева А.Ф., проф., ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Москва).
8. Хохлова С.В., докт. мед. наук, ст. научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи.
2. Врачи-хирурги.
3. Врачи-радиологи.

4. Врачи-химиотерапевты.
5. Врачи-генетики.
6. Студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 — Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на метаанализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований «случай–контроль»
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 — Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учётом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

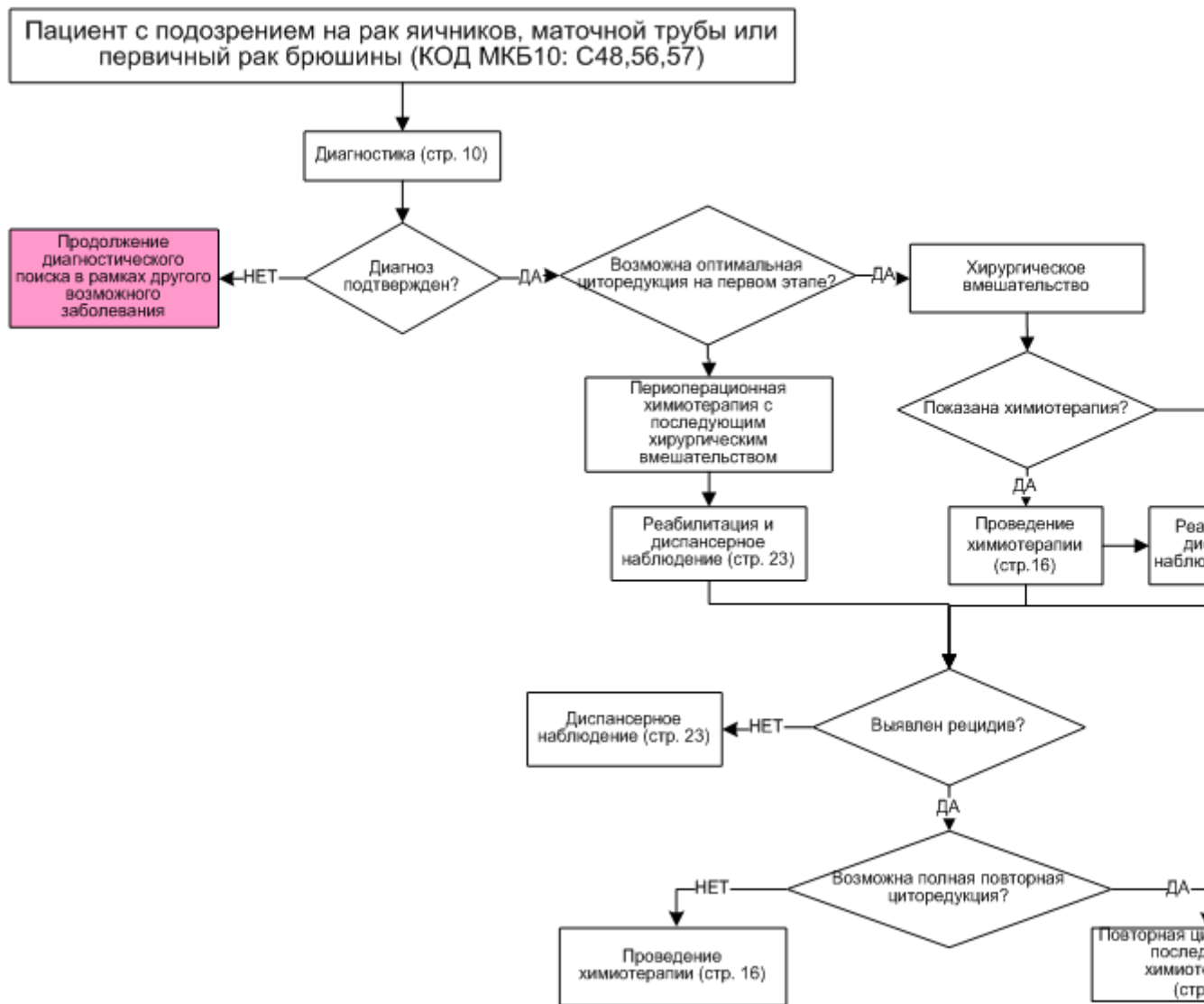
Приложение А3. Связанные документы

[Типовую стандартизованную схему ведения пациентов можно скачать здесь.](#)

[КР400. Хронический болевой синдром \(ХБС\) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.](#)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного раком яичников



Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендации при осложнениях химиотерапии — связаться с химиотерапевтом.

1) При повышении температуры тела 38 °С и выше:

- Начать приём антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта.

2) При стоматите:

- Диета — механическое, термическое щажение.
- Частое полоскание рта (каждый час) — ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом.
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта.

3) При диарее:

- Диета — исключить жирное, острое, копчёное, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питьё.
- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

4) При тошноте:

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

Приложение Г

Список литературы

1. Pal T., Permeth-Wey J., Betts J.A. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. // Cancer. — 2005. — Vol. 104. — №12. — P. 2807–2816. ↩ ↩ ↩ ↩
2. Rooth C. Ovarian cancer: risk factors, treatment and management // Br. J. Nurs. — 2013. — Vol. 22. — №17. — P. S23–30. ↩
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦП» Минздрава России, 2017. — 250 с. ↩ ↩
4. Ebell M.H., Culp M.B., Radke T.J. A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer // Am. J. Prev. Med. — 2016. — Vol. 50. — №3. — P. 384–394. ↩ ↩ ↩
5. NCCN guidelines panel. Epithelial Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer). Version 1.2016. —
URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#ovarian. ↩
6. [Stiekema A., Boldingh Q.J., Korse C.M. et al. Serum human epididymal protein 4 \(HE4\) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin // Gynecol. Oncol. — 2015. — Vol. 136. — №3. — P. 562–566. ↩](#)
7. [Santotoribio J.D., Garcia-de la Torre A., Cañavate-Solano C. et al. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2016. — Vol. 37. — №1 — P. 2626–29 ↩](#)
8. [Colombo N., Peiretti M., Garbi A. et al. Non-Epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann Oncol. — 2012. — Vol. 23. — Suppl. 7. — P. vii20–vii26. ↩](#)
9. [Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. et al. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann Oncol. — 2013. — Vol. 24. — Suppl. 6. — P. vi24–vi32. ↩ ↩ ↩ ↩](#)

10. [Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries // Ann Glob Health. — 2014. — Vol. 80. — №5. — P. 412–427. ↩ ↩ ↩ ↩](#)
11. [Yadav B.S., Sharma S.C., Robin T.P. Synchronous primary carcinoma of breast and ovary versus ovarian metastases // Semin. Oncol. — 2015. — Vol. 42. — №2. — P. e13–24. ↩](#)
12. [Stuart G., Kitchener H., Bacon M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup \(GCIg\)/ Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2011. — Vol. 21. — P. 750Y755. ↩ ↩ ↩ ↩ ↩](#)
13. [Trimbos J.B., Parmar M., Vergote I. et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma // J. Natl. Cancer. Inst.—2003. —Jan 15. —95. — №22. —105-112–1 ↩ ↩ ↩](#)
14. [Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 943–953. ↩](#)
15. [Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S. et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1021–1027. ↩ ↩](#)
16. [Young R.C., Brady M.F., Nieberg R.M. et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin a Gynecologic Oncology Group study // J. Clin. Oncol. —2003.—21. — №23—4350–4355435 ↩ ↩](#)
17. [Bolis G., Colombo N., Pecorelli S. et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate \(32P\). GICOG: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica // Ann Oncol. — 1995. — Vol. 6. — №9. — P. 887–893 ↩ ↩](#)
18. [Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer \(ICON7\): overall survival results of a phase 3 randomised trial // The Lancet Oncology. — 2015. — Vol. 16. — №8. — P. 928–936. ↩](#)
19. [\[Gershenson D., Bodurka D., Coleman R. et al. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum // J. Clin. Oncol. — 2017. In print\] ↩](#)
20. [Rustin G.J., Vergote .I, Eisenhauer E. et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup \(GCIg\) // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2011. — Vol. 21.— №2—419-423–4 ↩ ↩](#)
21. [Harter P., Du Bois A., Hahmann M. et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie \(AGO\) DESKTOP OVAR trial // Ann Surg. Oncol. — 2006. — Vol. 13.— №13— P. 17021702–1710 ↩ ↩ ↩](#)

22. [Harter P., Sehouli J., Reuss A. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2011. — Vol. 21.— №2— P. 289289–295 ↵ ↵](#)
23. [Rustin G.J., Van der Burg M.E., Griffin C.L. et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer \(MRC OV05/EORTC 55955\): a randomised trial // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — №9747. — P. 1155–1163. ↵ ↵ ↵](#)
24. [Markman M., Rothman R., Hakes T. et al: Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin // J. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 9. — P. 389–393. ↵ ↵](#)
25. [Gore M., Fryatt I., Wiltshaw E., Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these components // Gynecol. Oncol. — 1990. — Vol. 36. — P. 207–211. ↵ ↵](#)
26. [Mahner S., Meier W., Du Bois A. et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial // Eur. J. Cancer. — 2015. — Feb. — Vol. 51. — №3. — P. 352–358. ↵ ↵](#)
27. [The ICON and AGO Collaborators Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 2099–2106. ↵ ↵](#)
28. [Hoskins P.J., Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: A descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer // Gynecologic Oncology. — 2005. — Vol. 97. — P. 862–869. ↵](#)
29. [Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer // Gynecol. Oncol. — 2015. — Vol. 139. — №1— P. 1010–16 ↵](#)
30. [Pujade-Lauraine E., Hilpert F. Weber B. et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol.32— P. 4014–4025. ↵](#)
31. [Okamoto A., Sugiyama T., Hamano T. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin \(PC\) versus cisplatin/irinotecan \(CPT-P\) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma \(CCC\) of the ovary: A Japanese Gynecologic Oncology Group \(JGOG\)/GCIIG study // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 32.— №5s \(suppl; abstr 5507\). ↵](#)
32. [Sato S., Itamochi H., Kigawa J. et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. // Cancer Sci. — 2009. — Vol. 100. — №3. — P. 546–551. ↵](#)

33. [Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. — 2014. — Jul. — Vol. 15. — №8. — P. 852–861. ↵](#)
34. [Swenerton K.D., Santos J.L., Gilks C.B. et al. Histotype predicts the curative potential of radiotherapy: the example of ovarian cancers // Annals of Oncology. — 2011. — Vol. 22. — P. 341–347. ↵](#)
35. [Holt K.A., Mogensen O., Jensen P.T., Hansen D.G. Goal setting in cancer rehabilitation and relation to quality of life among women with gynaecological cancer // Acta Oncol. — 2015. — Vol. 54. — №10. — P. 1814–1823. ↵](#)