

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@gibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

Опухоли яичников эпителиального происхождения составляют до 90% новообразований данного органа. Высокие показатели летальности, отсутствие эффективных методов ранней диагностики и лечения делают рак яичников актуальной проблемой современной онкологии. Основной стратегией, позволяющей добиться улучшения прогноза для пациенток, страдающих данной патологией, является повсеместное внедрение в практику клинических рекомендаций, разработанных профессиональными сообществами на основании принципов доказательной медицины. В настоящей статье сделана попытка обобщить опыт ведущих мировых центров по борьбе с раком яичников эпителиального происхождения и предложить решения, актуальные для повседневной клинической практики.

Ключевые слова

Рак яичников, скрининг, технологии визуализации, МРТ, оптимальная циторедукция.

Статья поступила: 11.07.2016 г.; в доработанном виде: 22.08.2016 г.; принята к печати: 27.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Эпителиальный рак яичников. Клиническая лекция. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 53-65.

EPITHELIAL OVARIAN CANCER. CLINICAL LECTURE

Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia

Summary

About 90 percent of ovarian cancers are epithelial tumors. High mortality rates, the lack of effective methods for early diagnosis and treatment make of the ovarian cancer a relevant problem for modern oncology. Only a wide application of clinical guidelines developed by professional societies based on the principles of evidence-based medicine could improve prognosis for that group of patients. This article attempts to summarize the experience of the world's leading centers for the fight against ovarian cancer of epithelial origin and offer solutions relevant to everyday clinical practice.

Key words

Ovarian cancer, screening, imaging technologies, MRI, optimal debulking surgery.

Received: 11.07.2016; in the revised form: 22.08.2016; accepted: 27.09.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Solopova A.E., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Epithelial ovarian cancer. Clinical lecture. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 3: 53-65 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119991.

E-mail: dr.solopova@mail.ru (Solopova A.E.).

Эпидемиология

Рак яичников занимает 3-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости в России, уступая по частоте встречаемости раку эндометрия и раку шейки матки. В то же время именно рак яичников является основной причиной летальности среди опухолей женской репродуктивной системы. В 2013 г. в России диагноз рака яичников впервые был установлен у 13262 тыс. женщин, что делает его восьмым по распространенности злокачественным новообразованием среди женского населения, и повлек за собой 7713 летальных исходов. В течение последних десяти лет наблюдалась тенденция к повышению заболеваемости раком яичников, при практически неизменных показателях смертности [4]. С учетом отсутствия эффективных скрининговых программ и сложности ранней диагностики заболевания 62,4% случаев заболевания диагностируется на III-IV стадии опухолевого процесса [1]. Рак яичников эпителиального происхождения остается патологией, характерной преимущественно для пожилых пациенток. Более 80% заболевших к моменту установления диагноза достигли 50-летнего возраста, пик заболеваемости приходится на 7-ю декаду жизни [3].

Причина развития рака яичников, как и большинства злокачественных новообразований других локализаций, остается неизвестной. В то же время, в масштабных популяционных исследованиях были выявлены значимые факторы риска данного заболевания. Основной массив данных об эпидемиологических особенностях рака яичников получен в исследованиях NHS (Nurses' Health Study – «Исследование здоровья медицинских сестер») и EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – «Европейское проспективное исследование по проблемам рака и питания»). Наиболее значимыми факторами риска развития рака яичников являются:

- Раннее менархе и поздняя менопауза – риск повышается на 2-7% каждый дополнительный год овуляторной активности [20];
- Нереализованная репродуктивная функция – женщины, не имеющие детей, имеют значительно более высокий риск рака яичников по сравнению с рожавшими (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25-0,95) [48];
- Бесплодие – риск рака яичников у женщин, которым не удавалось зачать на протяжении

пяти лет, существенно повышен относительно женщин, у которых желанная беременность наступала в течение года (ОШ 2,76; 95% ДИ 1,91-3,74) [43];

- Эндометриоз. К настоящему моменту получены доказательства взаимосвязи данной патологии с развитием светлоклеточного и эндометриоидного варианта рака яичников (ОР 1,6-2,88) [24];
- Синдром поликистозных яичников достоверно увеличивает риск развития рака яичников (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,08-5,89) [14];
- Применение внутриматочных девайсов ассоциировано с повышенным риском развития рака яичников (ОР 1,76; 95% ДИ 1,08-2,85) [53];
- Заместительная гормональная терапия в постменопаузе повышает риск развития серозных и эндометриоидных опухолей яичников, но не муцинозных и светлоклеточных [34];
- Связь с курением доказана исключительно для муцинозного подтипа рака яичников [34];
- Ожирение (ИМТ >30 kg/m²) приводит к незначительному, но статистически значимому повышению риска развития рака яичников (ОР 1,3; 95% CI 1,1-1,5) [34];
- Большое значение в развитии рака яичников в последние годы отводят наследственным факторам. Наиболее частыми генетическими нарушениями, ассоциированными с повышенным риском развития рака яичников являются мутации в гене BRCA 1 и BRCA 2, синдром Линча и анемия Фанкони. Риск развития рака яичников на протяжении жизни у носительниц мутации BRCA 1 составляет 59%, BRCA 2 – 16,5% [11].

Классификация

Наибольшее значение для повседневной клинической практики имеют гистологическая классификация рака яичников и классификация по FIGO.

Серозные карциномы. Инвазивные серозные аденокарциномы яичника являются наиболее часто встречающимся и составляют до 68-71% от числа злокачественных эпителиальных опухолей этого органа [57].

Муцинозные карциномы. Первичные муцинозные опухоли яичников встречаются значительно реже, чем

считалось ранее, и составляют лишь 3% от общего числа инвазивных новообразований яичников [57].

Эндометриоидные опухоли. Большинство эндометриоидных опухолей яичников выявляется на ранних стадиях и имеет низкий злокачественный потенциал. Высокоагрессивные эндометриоидные карциномы встречаются гораздо реже. Доля эндометриоидных опухолей в структуре злокачественных эпителиальных новообразований яичника составляет 10% [35].

Светлоклеточный рак. Пять процентов злокачественных эпителиальных опухолей яичников относятся к светлоклеточному раку. Данный гистiotип отличается высокой агрессивностью и низкой чувствительностью к стандартным схемам химиотерапии [57].

Переходноклеточный рак. Редкий гистiotип опухолей, отличающийся более благоприятным прогнозом, нежели серозные карциномы, частота ответа на химиотерапию первой линии – высокая [22].

К **смешанным карциномам** относят опухоли, имеющие участки, характерные более чем для одного гистiotипа, в случаях, если на долю наименьшего компонента приходится более 10 процентов опухолевой массы.

Недифференцированные карциномы встречаются редко и отличаются высокоагрессивным течением.

Пограничные опухоли яичников представляют собой новообразования с низким злокачественным потенциалом и не входят ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных. Основным методом лечения – хирургический, так как ввиду низкой пролиферативной активности данная группа новообразований малочувствительна.

Классификация рака яичников по FIGO позволяет провести стадирование опухолевого процесса и является определяющей для выработки тактики лечения и оценки прогноза пациентки.

Учитывая быстрое накопление данных о молекулярно-генетических основах развития рака яичников, в дополнение к существующим принципам классификации, было добавлено подразделение опухолей на карциномы 1-го и 2-го типа.

Опухоли 1-го типа отличаются низким злокачественным потенциалом, длительно протекают бессимптомно и чаще диагностируются на ранних стадиях опухолевого процесса. К ним относятся низкоагрессивные серозные, муцинозные, эндометриоидные и

I стадия	Опухоль ограничена тканью яичника
IA-стадия	Опухоль ограничена одним из яичников/стенкой маточной трубы, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
IB-стадия	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; в асцитической жидкости (или перитонеальных смывах) отсутствуют злокачественные клетки
IC-стадия	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами в сочетании с одним из следующих признаков:
IC1-стадия	Повреждение капсулы опухоли во время операции
IC2-стадия	Прорастание опухоли капсулы или распространение опухоли на поверхности яичника/маточной трубы
IC3-стадия	Обнаружение злокачественных клеток в асцитической жидкости/перитонеальных смывах
II-стадия	Опухоль поражает один или оба яичника/маточные трубы или первичный рак брюшины, с распространением по брюшине, ограниченным полостью таза
IIA-стадия	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке и/или маточных трубах и/или яичниках
IIB-стадия	Распространение на другие органы таза
III-стадия	Опухоль поражает один или два яичника/маточные трубы/первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1-стадия	Метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1i-стадия	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
IIIA1ii-стадия	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
IIIA2-стадия	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с или без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIB-стадия	Макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIC-стадия	Макроскопически видимый метастаз вне таза более 2 см, с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов
IV-стадия	Отдаленные метастазы, за исключением метастазов на брюшине
IVA-стадия	Плевральный выпот со злокачественными клетками
IVB-стадия	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости, а также паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости

Таблица 1. Классификация рака яичников по FIGO, 2014 [42].

светлоклеточные опухоли, а также злокачественные Бреннеровские опухоли. Для данной группы характерны мутации KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA, ARID1A и относительная генетическая стабильность. Ступенчатая прогрессия данных новообразований от доброкачественных предраковых процессов до инвазивного рака хорошо изучена [32].

К карциномам 2-го типа относят высокоагрессивные опухоли серозной, эндометриоидной и смешанной мезенхимальной гистологии, а также недифференцированные опухоли. Заболевание чаще всего диагностируется на поздних стадиях и отличается выраженной генетической нестабильностью [32]. Основным генетическим маркером опухолей 2-го типа является мутация в гене TP 53. В исследовании Bell (2011) данная мутация была обнаружена в 96% случаев высокоагрессивного серозного рака яичников. 22% высокоагрессивных эпителиальных новообразований яичников также несут BRCA 1- или BRCA 2-мутации [7].

Профилактика

Специфических методов профилактики рака яичников в широкой популяции не разработано. Для носительниц мутации в гене BRCA 1 и BRCA 2 наиболее эффективным методом профилактики заболевания является профилактическая двухсторонняя сальпингоофорэктомия. Выполнение операции показано в возрасте 35-40 лет для носительниц BRCA 1-, и в возрасте 40-45 лет – для носительниц BRCA 2-мутации, после реализации репродуктивной функции. В послеоперационном периоде риск развития рака яичников снижается на 80-90%, однако не исчезает полностью. Выполнение двухсторонней профилактической сальпингоофорэктомии ассоциировано со снижением частоты развития рака молочной железы [41]. В случае отказа пациентки от операции, альтернативной методикой профилактики может выступать пролонгированный прием комбинированных оральных контрацептивов [15]. Критериями для направления на генетическое исследование генов BRCA являются:

а) три или более случая рака молочной железы и/или яичников среди близких родственников, при этом, по крайней мере, один – в возрасте менее 50 лет;

б) два случая рака молочной железы в возрасте моложе 40 лет;

с) рак груди у мужчины и рак молочной железы у женщины, изначально диагностированный в молодом возрасте;

д) среди потомков евреев, выходцев из Германии, рак молочной железы в возрасте <60 лет, возникновение билатерального рака молочной железы в молодом возрасте, рак груди и яичников у одного пациента [6].

Скрининг

К настоящему моменту ни один из предложенных скрининговых методов выявления рака яичников не показал своей эффективности в крупных клинических

исследованиях. Среди женщин, которым проводилось скрининговое определение уровня сывороточного маркера CA125 (Cancer Antigen 125, раковый антиген 125) или трансвагинальное УЗИ органов малого таза, не происходило значимого снижения опухоль-ассоциированной летальности. Более того, в группе скрининга наблюдалось повышенная морбидность в связи с возрастанием числа оперативных вмешательств у ложноположительных пациенток. [35,40,56].

Несмотря на неудачные попытки внедрения скрининговых программ в прошлом, высокая актуальность проблемы диктует необходимость разработки новых методов для ранней диагностики данного заболевания.

Большие надежды возлагаются на протоколы мультимодального скрининга, включающие определение уровня сывороточного маркера CA 125 с интерпретацией результатов по алгоритму ROC (Risk of Ovarian Cancer – риск рака яичников) и трансвагинальное УЗИ в качестве теста 2-го уровня. Метод позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность скрининга, однако полученных к настоящему моменту данных недостаточно для того чтобы рекомендовать этот протокол к широкому внедрению в качестве скрининговой программы [38].

Диагностика

На ранних стадиях рак яичников протекает бессимптомно или вызывает появление лишь минимальной симптоматики, которая зачастую игнорируется пациентками. Однако даже при появлении развернутой клинической картины опухолевого процесса симптомы остаются неспецифичными (диспепсические жалобы, вздутие живота, раннее насыщение, боли в животе различной интенсивности и локализации) [9].

Данные особенности делают раннее клиническое выявление заболевания крайне затруднительным и подчеркивают необходимость использования в дифференциальной диагностике широкого спектра лабораторных и инструментальных методов исследования.

После тщательного клинического обследования в практике рутинно используется определение уровня маркера CA125 для подтверждения диагноза. Однако практическая ценность этого метода для диагностики рака яичников на ранней стадии остается дискуссионной, так как повышение уровня маркера отмечается лишь у 50% пациенток с 1-й стадией заболевания.

На более поздних стадиях уровень CA 125 повышается у 85% пациенток. Изменение уровня маркера CA125 не является патогномоничным симптомом рака яичников и встречается как при опухолях других локализаций (молочная железа, кишка, легкие, поджелудочная железа), так и при доброкачественных состояниях (кисты яичников, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза) [35].

Проведение дифференциальной диагностики рака яичников необходимо у женщин с выявленным при клиническом обследовании пальпируемым образова-

нием в области придатков или при повышении уровня маркера СА 125.

В настоящее время предложены различные алгоритмы дифференциально-диагностического поиска у таких пациенток. Наиболее широко распространены: субъективная оценка данных трансвагинального и трансабдоминального УЗИ, а также расчет RMI (Risk of Malignancy Index – индекс риска злокачественности).

Определение RMI проводят по следующей формуле: $RMI = CA125 \times M \times U$, где СА125 – уровень маркера СА 125 в сыворотке крови больной; М – индекс, зависящий от менструального статуса женщины (1 – для пациенток в пременопаузе, 3 – для пациенток в постменопаузе, которая определяется как отсутствие менструаций в течение одного года, или возраст старше 50 лет у пациенток, подвергшихся гистерэктомии), U – индекс, определяемый по результатам УЗИ (0 – 0 баллов, 1 – 1 балл, 3 – 2 или более баллов. По одному баллу начисляется при обнаружении на УЗ многокамерности образования, солидных включений, двухстороннего поражения или внутриабдоминальных метастазов). $RMI > 200$ считается высокоподозрительным и требует дальнейших диагностических мероприятий.

Несмотря на то что СА 125 является наиболее распространенным сывороточным маркером рака яичников, в настоящее время выявлены и другие молекулы, имеющие высокий потенциал использования в диагностике данного заболевания.

Наиболее изученным из них является маркер HE4 (человеческий эпидидимальный белок 4), который показал более высокую (78,8 против 51,5%) чувствительность по сравнению с СА125 в дифференциальной диагностике эпителиального рака яичников первого патогенетического варианта и доброкачественных опухолей этого органа [18].

Кроме того, использование маркера HE4 оказалось оправданным в дифференциальной диагностике эпителиального рака и метастатического поражения яичников [49].

Многообещающим подходом в биохимической диагностике рака яичников является расчет индекса ROMA (Risk Of Malignancy Algorithm – алгоритм оценки риска злокачественности процесса), который проводят с использованием специального программного обеспечения, учитывая уровень сывороточных маркеров СА125 и HE4, а также менструальный статус женщины.

Несмотря на большие ожидания, возлагаемые на новые алгоритмы биохимической диагностики рака яичников, на данный момент ни один из них не показал убедительных преимуществ над УЗИ, выполненным на аппарате экспертного уровня специалистом, имеющим достаточный опыт проведения исследований в онкогинекологии [54].

УЗИ является визуализационным методом первого уровня в диагностике рака яичников.

Дополненное цветовым доплеровским картированием УЗИ обладает высокой чувствительностью

(88-100%, по данным различных авторов) в выявлении новообразований в области придатков матки, однако специфичность при этом колеблется в широких пределах (от 39 до 89%), что в первую очередь обусловлено высокой операторозависимостью исследования [25,37].

В соответствии с результатами УЗИ женщин с объемными образованиями яичника можно распределить на три группы. При доброкачественной структуре образования использование дополнительных методов визуализации не требуется. У 20% пациенток УЗИ не позволяет отнести опухоль ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных, для таких образований с «пограничным риском злокачественности» экспертами ESUR (Европейское общество по урогенитальной радиологии) рекомендовано выполнение MPT в качестве исследования второго уровня. При обнаружении опухоли яичников, имеющей злокачественную структуру по результатам УЗИ, методикой выбора является КТ с контрастным усилением, позволяющая оценить распространенность опухолевого процесса и провести неинвазивное предоперационное стадирование [5,8,46].

Чувствительность MPT без контрастного усиления в дифференциальной диагностике образований «промежуточного риска злокачественности по УЗИ» составляет, по данным различных авторов, от 70 до 82%, при уровне специфичности от 87 до 98% [25].

Применение контрастного усиления гадолинием позволяет повысить чувствительность исследования до 77-84% с одновременным повышением специфичности до 94-99%, что делает MPT с контрастным усилением предпочтительным методом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений придатков матки [17].

В соответствии с большинством национальных и международных клинических рекомендаций основным лучевым методом, применяемым для стадирования и первичной оценки его резектабельности, является КТ с контрастным усилением [35,40,56].

Однако, несмотря на это, чувствительность и специфичность результатов КТ в определении технической возможности выполнения оптимальной циторедукции составляет лишь 69,2-79 и 71,4-75% соответственно. А для определения стадии заболевания чувствительность составляет не более 50% при специфичности 85-90% [8,25]. Кроме того, существуют публикации, в которых достоверность КТ в оценке резектабельности опухолевого процесса при заболевании на стадии III-IV по FIGO оценивается в 63%, в связи с чем авторы рекомендуют отказаться от данной методики при решении вопроса о возможности оперативного лечения таких пациенток [36].

Применение MPT не является рутинной процедурой для предоперационного стадирования заболевания ввиду большей продолжительности исследования и сложности выполнения контрастирования при необходимости сканирования двух полостей. Однако для



Рисунок 1. МСКТ с в/в контрастированием органов брюшной полости у пациентки с серозной карциномой яичников [27].

пациенток с аллергическими реакциями на внутривенные йодсодержащие контрастные препараты, а также при наличии легкой или среднетяжелой почечной недостаточности МРТ является методом выбора, не уступающим КТ по точности стадирования, составляющей, по данным различных исследователей, от 70 до 96% [17,33].

Однако использование КТ и конвенционных методик МРТ дает лишь анатомическую картину заболевания и зачастую не позволяет визуализировать мелкие метастазы внутри брюшной полости. Данные ограничения обуславливают повышенный интерес исследователей к функциональным методикам визуализации, таким как ПЭТ/КТ, диффузионно-взвешенное МРТ и метод МРТ-перфузии, которые за счет способности к определению начальных, функциональных изменений в тканях организма позволяют распознавать ранние, макроскопически не различимые очаги заболевания [33].

Метод диффузионно-взвешенного МРТ (DWI) основывается на регистрации Броуновского движения протонов в биологических тканях. В областях с повышенной плотностью клеточных элементов (таких как опухоль) способность частиц совершать подобные движения снижается, что позволяет визуализировать злокачественные очаги на ранних стадиях и без применения контрастных веществ и проводить неинвазивную предоперационную диагностику даже у пациенток с нарушенной функцией почек и аллергией на контрастные препараты [17].

В ткани опухоли яичника обнаруживается значительная перестройка архитектоники сосудов микроциркуляторного русла, что проявляется в значительном преобладании вновь образованных, неполноценных сосудов с нарушенным перицитарным покровом и гиперэкспрессией клетками эндотелия рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF). Выявление участков ткани с аномальным кровотоком возможно благодаря методике МРТ-перфузии. Использование данной техники в дополнение к стан-

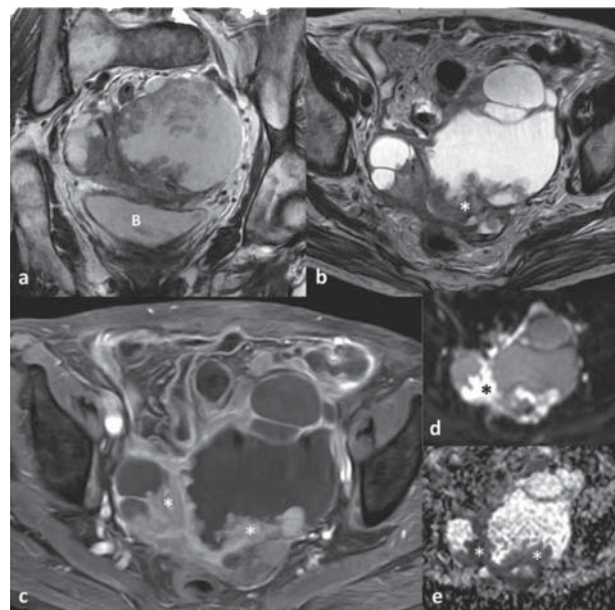


Рисунок 2. МРТ органов малого таза у пациентки с серозной карциномой яичников [17]:

- a – корональный срез (T2-взвешенное изображение);*
- b – аксиальный срез (T2-взвешенное изображение);*
- c – аксиальный срез (T1-взвешенное изображение с контрастным усилением);*
- d – аксиальный срез (диффузионно-взвешенное изображение, b=1000);*
- e – аксиальный срез (параметрическая карта диффузии).*

дартному протоколу МРТ органов малого таза позволило в эксперименте повысить точность диагностики у пациенток с образованием яичников неопределенной степени злокачественности по УЗИ на 25%. Кроме этого, благодаря тому, что метод базируется на математическом анализе кривых распределения контрастного препарата в сосудистом русле, использование этого протокола позволяет добиться наиболее низкой операторозависимости среди диагностических подходов к новообразованиям яичника [52].

Использование ПЭТ/КТ в первичной диагностике рака яичников не получило широкого распространения в связи с высоким числом ложноположительных результатов, особенно среди пациенток в перименопаузе. В то же время в диагностике рецидивов заболевания ПЭТ/КТ, особенно в сочетании с динамической оценкой уровня сывороточного маркера СА125, демонстрирует более высокую чувствительность (91-98,3%) и специфичность (88-91,2%), чем любой другой метод лучевой диагностики [12,23].

Помимо лучевых методов, в условиях все более широкого распространения неоадьювантной химиотерапии для лечения больных с распространенным опухолевым процессом на момент постановки диагноза, большого интереса заслуживает метод пункционной биопсии под УЗ- или КТ-контролем. Проведенные исследования показывают, что данная методика является безопасной и в большинстве случаев обеспе-

чивает получение достаточного количества материала для проведения гистологического исследования, позволяющего подтвердить диагноз и подобрать оптимальный режим химиотерапии [21,51].

Хирургическое лечение

Подавляющему большинству пациенток, страдающих раком яичников, на первом этапе показано хирургическое лечение. Оперативное вмешательство служит для стадирования опухолевого процесса, а также радикального удаления опухоли (при ранних формах заболевания) или достижения оптимальной циторедукции (при распространенном опухолевом процессе). Объем операции при раке яичников IA-IC-стадии включает в себя получение перитонеальных смывов до начала манипуляций с опухолью, двухстороннюю сальпингоофорэктомию, гистерэктомию, множественную биопсию тазовой и абдоминальной брюшины (в т.ч. с нижней поверхности диафрагмы) и оментэктомию (минимум инфраколитическую), селективную биопсию тазовых и парааортальных лимфатических узлов. При муцинозном подтипе опухоли обязательно проведение аппендэктомии. Вопрос о необходимости выполнения паховой и парааортальной (до уровня отхождения почечных вен) лимфодиссекции при отсутствии видимого поражения лимфатических узлов остается дискуссионным. [35] Публикации последних лет, основанные на данных оригинальных исследований и метаанализов, указывают на то, что проведение лимфодиссекции при опухолевом процессе, ограниченном яичниками, не оказывает значимого влияния на прогноз пациенток [19,52]. В то же время микроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах выявляются у 15% пациенток с первой стадией заболевания при наличии высокоагрессивных опухолей (grade 3) [10]. С учетом этих данных NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – единая национальная онкологическая сеть США в клинических рекомендациях по лечению рака яичников – указывает на необходимость выполнения систематической лимфаденэктомии у пациенток, страдающих ранним раком яичников. У молодых женщин, больных раком яичников IA и IC-стадии с односторонним поражением и желающих сохранить фертильность, допустимо выполнение органосохраняющих операций в объеме односторонней сальпингоофорэктомии и оментэктомии при соблюдении следующих условий:

- проведение полного хирургического стадирования (получение перитонеальных смывов и биоптатов брюшины);
- благоприятный гистотип опухоли (муцинозный, серозный, смешанный, эндометриоидный);
- низко- и умеренно-агрессивные опухоли (grade 1-2);
- при проведении органосохраняющего лечения желателен проведение лимфаденэктомии [35,40].

При решении вопроса о проведении органосохраняющего лечения следует учитывать, что клинические рекомендации российской ассоциации онкологов допускают выполнение органосохраняющего лечения лишь у пациенток со стадией IA и требуют обязательного проведения клиновидной резекции контралатерального яичника со срочным и плановым гистологическим исследованием [2].

Целью хирургического лечения у пациенток с распространенным раком яичников (стадии II-IV по FIGO) является достижение максимально возможной циторедукции, что, в свою очередь, является важнейшим фактором прогноза в данной группе пациенток. Оптимальной циторедукцией считается операция, после которой объем резидуального опухолевого поражения не превышает 1 см. Однако накопленные за последние годы данные убедительно показывают, что необходимо стремиться к резекции всех макроскопических опухолевых очагов, так как достижение полной циторедукции является определяющим фактором прогноза. Помимо экстирпации матки с придатками и оментэктомии, тазовой и парааортальной лимфоаденэктомии до уровня отхождения почечных сосудов в ряде случаев требуется проведение резекций тонкой и толстой кишки, мочевого пузыря, мочеточников, печени, диафрагмы, а также проведение перитонеального стриппинга и спленэктомии. Выполнение операции в оптимальном объеме возможно лишь в условиях специализированных центров, с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

Неoadъювантная химиотерапия

Оперативное вмешательство на первом этапе лечения остается стандартным подходом к терапии рака яичников эпителиального происхождения. Однако, учитывая позднюю выявляемость заболевания, у значительной части пациенток не удается добиться оптимальной циторедукции, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, многие больные к моменту установления диагноза находятся в тяжелом состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса и/или сопутствующей соматической патологией. Для данной группы пациенток проведение расширенных комбинированных операций является невозможным в связи с высокой интра- и постоперационной летальностью и морбидностью. Перечисленные проблемы обуславливают высокий интерес к попыткам включить проведение неoadъювантной химиотерапии в протоколы лечения распространенного рака яичников. Сторонники такого подхода опираются на результаты крупных рандомизированных исследований Vergote и CHORUS, показавших значительное снижение постоперационной морбидности и летальности при сопоставимых показателях общей выживаемости у пациенток, страдающих эпителиальным раком яичников IIIB-IV-стадии [30,35]. Однако следует учитывать, что хирургическое лечение в условиях специализированных центров,

имеющих достаточный опыт в лечении данной категории пациенток, способно обеспечить более высокие показатели выживаемости, чем достигнутые в ходе вышеупомянутых исследований [13,45]. В связи с этим в настоящий момент неоадьювантное системное лечение может быть рекомендовано лишь для пациенток с явными признаками нерезектабельности процесса по данным КТ или МРТ, а также пациенток, имеющих противопоказания к оперативному лечению в связи с тяжелым соматическим состоянием.

КТ- и МР-признаками нерезектабельности заболевания являются следующие [39]:

- 1) Обнаружение метастазов размерами более 2 см в корне брыжейки тонкой кишки, гастролиенальной связке, малом сальнике, в воротах печени, междолевой борозде печени, на куполе диафрагмы или в паренхиме легких;
- 2) Признаки вовлечения парааортальных лимфоузлов на уровне и выше уровня отхождения чревного ствола;
- 3) Поражение забрюшинного пресакрального пространства;
- 4) Инвазия стенок полости таза.

Наиболее изученной для применения в неоадьювантном режиме является комбинация паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбоплатина AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой) 5 или AUC 6, вводимые внутривенно с интервалом в 3 нед. Рекомендуемое число циклов при назначении в неоадьювантном режиме – 3 до операции, и 3 после выполнения оперативного вмешательства [40].

Адьювантная химиотерапия

Ранний рак яичников

У пациенток, страдающих раком яичников IA-IB-стадии, при условии благоприятного гистологического строения опухоли (grade 1, несветлоклеточный тип) и проведении полного хирургического стадирования, дополнительного послеоперационного лечения не требуется. При наличии факторов высокого риска рецидивирования (светлоклеточный подтип опухоли, grade 2/3, стадия IC, неполное стадирование опухолевого процесса) предпочтительной тактикой является назначение трех курсов платиносодержащей монохимиотерапии. Проведение шести курсов химиотерапии, а также добавление в протокол лечения препарата таксанового ряда не показало преимуществ в клинических исследованиях и сопровождалось повышением частоты развития побочных эффектов [35,40].

Распространенный рак яичников

Послеоперационная химиотерапия является обязательным этапом комплексного лечения рака яичников II-IV стадии. Наиболее распространенная схема химиотерапии первой линии представляет собой комбинацию паклитаксела в дозировке 175 мг/м² и карбопла-

тина AUC 6-5, вводимую внутривенно с интервалом в три недели. В соответствии с международными рекомендациями длительность послеоперационной системной химиотерапии составляет шесть курсов. Добавление в стандартную схему полихимиотерапии третьего препарата, а также проведение дополнительных курсов лекарственного лечения не показало значимого влияния на прогноз в многоцентровых клинических исследованиях. В случае развития непереносимости паклитаксела возможна его замена на доцетаксел или липосомальный доксорубицин без снижения эффективности лечения.

Попытки улучшить отдаленный прогноз заболевания у пациенток, получающих адьювантное системное лечение, привели к разработке методики внутрибрюшинной химиотерапии, а также к поиску новых вариантов дозирования стандартных препаратов первой линии.

С учетом характерной для рака яичников способности образовывать метастатические очаги на париетальной и висцеральной брюшине, долгое время остающиеся поверхностными, применение внутрибрюшинной химиотерапии для лечения данного заболевания представляется патогенетически оправданным. Проведенный в 2011 г. мета-анализ девяти рандомизированных исследований показал значительное увеличение общей (ОР 0,81; $p=0,0002$) и безрецидивной (ОР 0,78; $p<0,00001$) выживаемости в группе больных, получавших внутрибрюшинную химиотерапию, по сравнению с пациентками, которым проводилась конвенциональная внутривенная терапия. В то же время для внутрибрюшинной химиотерапии характерно повышение риска развития нежелательных лекарственных реакций, таких как: инфекционные осложнения, боль, нарушение функции ЖКТ [26]. В США после публикации данных метаанализа внутрибрюшинная химиотерапия, как метод выбора, включена в стандарт лечения рака яичников II-III стадии для больных, подвергнутых полной или оптимальной циторедукции. Европейские клинические рекомендации рассматривают данный метод как экспериментальный и не рекомендуют для рутинного применения [35,40].

Идея проведения химиотерапии в dose-dense-режиме основывается на результатах исследования Katsumata, проведенного в Японии. Пациентки, получившие шесть циклов химиотерапии: карбоплатин AUC 6 в первый день лечения + паклитаксел 80 мг/м² в 1,8 и 15-й день лечения с интервалом в три недели + три дополнительных цикла при полученном ответе имели более длительные показатели общей и безрецидивной выживаемости, чем пациентки, которым проводилось конвенциональное лечение. В то же время 36% пациенток, получавших терапию в dose-dense-режиме, были вынуждены прекратить лечение досрочно, в связи с появлением угрожающих побочных эффектов, в первую очередь, миелотоксич-

ности [28,29]. Отсутствие достаточного массива данных и повышенный риск развития побочных эффектов не позволяют использовать данный метод как стандартный.

Таргетная терапия

Место блокаторов ангиогенеза в системной терапии первичного рака яичников остается неясным. Крупнейшими исследованиями, посвященными данной проблематике, являются ICON-7 и GOG-218. Анализ результатов показал, что применение бевацизумаба в дополнение к стандартной химиотерапии первой линии, а также поддерживающая терапия препаратом в течение 12 мес. повышают период безрецидивной выживаемости в среднем на 2-3 мес. При этом повышение общей выживаемости на фоне проводимой таргетной терапии было показано лишь в группе больных с неблагоприятными прогностическими факторами (4-я стадия заболевания, наличие остаточной опухоли более 1 см в диаметре после оперативного лечения). Важно отметить, что в группе больных, получавших бевацизумаб в дополнение к стандартной химиотерапии, отмечалось статистически значимое снижение качества жизни. По мнению авторов, решение о применении бевацизумаба в лечении пациенток с распространенным первичным раком яичников должно быть индивидуализировано с учетом распространенности опухолевого процесса, состояния и предпочтений пациентки [47].

Оценка ответа на терапию

Наиболее распространенным методом оценки ответа на проводимую терапию является определение уровня СА 125 в сыворотке крови пациентки. Критерием ответа служит снижение маркера не менее чем на 50% по сравнению с показателями, полученными до начала лечения, сохраняющееся в течение 28 дней и более. Критерием полного ответа является снижение показателя СА 125 до нормальных значений [44].

При наличии остаточной макроскопической опухоли оценка ответа, помимо исследования уровня маркера, должна включать в себя анализ результатов лучевых методов исследования. Для объективизации полученных данных рекомендуется использовать критерии RECIST. В соответствии с RECIST 1.1 существует возможность оценки ответа на терапию на основе изменений «таргетных» (целевых) и «нетаргетных» (нецелевых) опухолевых очагов. К целевым образованиям относят очаги диаметром более 1 см (при использовании в качестве метода исследования КТ или МРТ с толщиной среза 5 мм и менее). Всего для оценки может быть использовано не более пяти образований (из которых не более двух находятся в пределах одного органа), отвечающих вышеприведенным критериям. Признаками полного ответа являются: исчезновение всех «таргетных» опухолевых образований и уменьшение всех пораженных лимфатических узлов до размеров менее 1 см по короткой оси или

исчезновение всех «нетаргетных» образований в сочетании с нормализацией уровня сывороточных маркеров и нормальными размерами лимфатических узлов. Частичный ответ на терапию может быть констатирован лишь при уменьшении суммы диаметров «таргетных» образований не менее чем на 30% по сравнению с исходным показателем. Признаками прогрессирования заболевания являются увеличение суммы диаметров «таргетных» образований не менее чем на 20% от наименьшей, зарегистрированной у данного больного, или несомненное прогрессирование, а также появление новых «нетаргетных» образований. О стабилизации процесса следует говорить в случаях, когда динамика заболевания не соответствует критериям вышеперечисленных категорий [16]. Важно отметить, что с развитием современных технологий визуализации проведение операций по типу second-look перестало быть методом выбора.

Наблюдение за пациентками и рецидивный рак яичников

После завершения проведения адъювантной химиотерапии пациентки остаются под постоянным врачебным наблюдением. При достижении лишь частичного ответа после завершения лечения или при наступлении прогрессии заболевания показано незамедлительное начало терапии 2-й линии. В случае достижения полного ответа осуществляется динамическое наблюдение. Малораспространенной в России альтернативой динамическому наблюдению выступает проведение поддерживающей системной терапии. Наиболее ранним из предложенных вариантов поддерживающей терапии было внутривенное (с интервалом в 28 дней) введение паклитаксела после достижения полной ремиссии заболевания. В исследовании Southwest Oncology Group сравнивались результаты у пациенток, получавших поддерживающую терапию в течение 3 и 12 мес. Промежуток безрецидивной выживаемости в группе более длительного лечения увеличился на 7 мес. в сравнении с пациентками, получавшими паклитаксел в течение лишь 3 мес. Однако последующее наблюдение продемонстрировало, что повышение промежутка безрецидивной выживаемости не было ассоциировано с улучшением общей выживаемости. Последующие исследования также не продемонстрировали значимого влияния поддерживающей терапии химиопрепаратами на выживаемость пациенток. Результаты проведения поддерживающей терапии бевацизумабом отражены в разделе «Таргетная терапия». Еще одним перспективным классом препаратов для проведения поддерживающей терапии у пациенток, страдающих раком яичников, являются мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ. В ряде крупных рандомизированных исследований пазопаниб и сунитиниб продемонстрировали удлинение периода безрецидивной (но не общей) выживаемости больных. Учитывая отсутствие влияния применения

данных препаратов на общую выживаемость, производители не лицензировали их для использования в лечении рака яичников, поэтому поддерживающее лечение рака яичников проводится, в основном, в рамках клинических исследований [31,56].

Несмотря на успехи, достигнутые в терапии распространенного рака яичников, у 70% пациенток в течение первых трех лет после проведенной терапии выявляется рецидив заболевания. К клиническим признакам рецидива относят слабость, появление ранней насыщаемости, явлений хронической и острой кишечной непроходимости, увеличения живота в объеме за счет асцита, затруднение дыхания вследствие накопления плеврального выпота. Кроме того, пациенткам проводится мониторинг уровня сывороточного маркера СА 125. Стандартное определение прогрессии уровня СА 125 разработано GCG:

1. Для пациенток, чей уровень маркера вернулся к нормальным пределам после лечения – подъем концентрации СА125 не менее чем в 2 раза выше нормального для здоровой популяции, в двух анализах, взятых с интервалом не менее недели;
2. Для пациенток, чей уровень маркера не нормализовался после лечения – подъем концентрации маркера не менее чем в 2 раза от наименьшего уровня, зафиксированного для данной пациентки.

В то же время в крупном рандомизированном исследовании 3-й фазы не показано преимуществ в общей выживаемости среди пациентов, получавших раннюю терапию второй линии на основании подъема уровня маркера в сравнении с группой, получавшей лечение после появления клинических признаков рецидива. Рецидивы фиксировались в группе мониторинга на 4,6 мес. раньше, чем в группе динамического наблюдения. Качество жизни было ниже в группе ранней химиотерапии, что предположительно связано с тем, что пациентки этой группы получали большую суммарную дозу химиопрепарата.

После опубликования этих результатов некоторые центры отказались от рутинного мониторинга уровня маркера, в то время как другие продолжают мониторинг для того, чтобы не упустить возможность для хирургической резекции рецидива.

Использование визуализационных методик (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) показано при наличии клинических признаков рецидива или повышении уровня сывороточного маркера СА 125 в двух и более пробах.

Выбор оптимального метода лечения рецидивного рака яичников сложен и зависит от клинических ситуаций и принятых в лечебном учреждении стандартов терапии. В случае выявления рецидива заболевания у пациенток, не получавших химиотерапию при лечении первичной опухоли (ранний рак яичников), терапию проводят по схемам, принятым для первичного рака яичников. Выбор метода лечения рецидивного рака яичников у пациенток, получавших химиотерапию ранее, зависит от времени наступления рецидива:

1. Платино-рефрактерный рецидив – прогрессия заболевания возникает на фоне химиотерапии или в течение 4 нед. с момента ее окончания;
2. Платино-резистентный рецидив – прогрессия заболевания в течение 6 мес. с момента окончания лечения;
3. Частично платино-чувствительный рецидив – в течение 6-12 мес. с момента окончания терапии;
4. Платино-чувствительный рецидив – прогрессия заболевания после 12 мес. с момента окончания терапии;
5. Лечение платино-рефрактерных и платино-резистентных рецидивов должно быть направлено, в первую очередь, на контроль симптомов заболевания и повышение качества жизни. Ожидаемая продолжительность жизни для таких пациенток составляет менее одного года. Четыре различных агента показали некоторую эффективность в терапии данной группы пациенток: паклитаксел (введение каждую неделю или раз в 3 нед.), топотекан, пегилированный липосомальный доксорубин и гемцитабин. Однако для всех этих препаратов общий уровень ответа не превышал 15%, а интервал до прогрессии составлял, в среднем, 3-4 мес. В некоторых случаях для лечения платино-резистентных рецидивов применяются препараты платины в dose-dense-режиме. Так как ни один из препаратов не показал существенных преимуществ перед другими в ходе клинических исследований, подбор препаратов должен быть ориентирован в первую очередь на характер побочных эффектов и удобство применения. Комбинированная химиотерапия не показала преимуществ в лечении данной группы больных, поэтому в настоящий момент последовательная монокимиотерапия является стандартом лечения.

При выявлении платино-чувствительного рецидива рака яичников возможным вариантом является проведение вторичной циторедуктивной операции в том случае, если данные методов лучевой диагностики указывают на потенциальную возможность добиться полной резекции всех макроскопических очагов заболевания. У пациенток с нерезектабельной опухолью, а также в послеоперационном периоде у тех больных, которым была выполнена вторичная циторедуктивная операция, проводится полихимиотерапия карбоплатином в комбинации с паклитакселом, гемцитабином или препаратами антрациклинового ряда. При этом комбинация паклитаксела с карбоплатином остается предпочтительной. Включение бевацизумаба в терапию рецидивного рака яичников (бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. до наступления прогрессии заболевания) повышает частоту ответов на терапию, а также увеличивает интервал до прогрессирования, однако несмотря на это общая выживаемость и качество жизни таких больных остаются невысокими [35,40,56].

Литература:

- Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18-23.
- Давыдов М.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Ассоциация онкологов России. Москва. 2014 г. <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/2/57vz-rek.pdf>. Дата обращения: 01.06.2016.
- Давыдов М.И., Чиссов В.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. М. 2014.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М. 2015; 250 с.
- Рогожин В.А. МРТ в гинекологической практике. REJR. 2012; 2 (3): 27-40.
- Balmana J., Diez O., Rubio I.T., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011; 22 (6): vi31-vi34.
- Bell D. et al. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. Nature. 2011; 474 (7353): 609-615.
- Borley J., Wilhelm-Benartzi C. et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. BJOG. 2015 May; 122 (6): 843-9.
- Cannistra S.A. Cancer of the Ovary. NEJM. 2004; 351: 2519-29.
- Cass I., Li A.J., Runowicz C.D. et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. Gynecol Oncol. 2001; 80: 56-61.
- Catheleine M.G., van Driel et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: Effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Maturitas. 2015; 80: 318-322.
- Chen Y.M., Chen T., Zee C.S. et al. Is there an impact of 18F-FDG PET/CT on the surveillance and clinical management of recurrent ovarian cancer? Research based on a large sample in a single PET/CT center. Nucl Med Commun. 2014 Apr; 35 (4): 347-52.
- Chi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol. 2012 Jan; 124 (1): 10-4.
- Chittenden B.G., Fullerton G., Maheshwari A., Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2009; 19: 398.
- Cibula David et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert Rev. Anticancer Ther. 2011; 11 (8): 1197-1207.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal Of Cancer. 2009; 45: 228-247.
- Forstner Rosemarie, Meissnitzer Matthias W., Schlattau Alexander & Spencer John A. MRI in ovarian cancer. Imaging Med. 2012; 4 (1): 59-75.
- Fujiwara H., Suzuki M. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. Tumor Biol. 2015; 36: 1045-1053.
- Gao J., Yang X., Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jan; 45 (1): 49-60.
- Gates M.A. et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. Am J Epidemiol. 2010 Jan; 171 (1): 45-53.
- Griffin Nyree et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? EurRadiol. 2009; 19: 230-235.
- Gusehet S.H. et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. Gynecologic Oncology. 2014; 132: 649-653.
- Hebel C.B., Behrendt F.F. et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. Eur J Radiol. 2014 Mar; 83 (3): 463-7.
- Heidemann L.N., Hartwell D., Heidemann C.H., Jochumsen K.M. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. Acta Obstet Gynecol Scand 2014; 93: 20-31.
- Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and adnexal Lesion Characterization. AJR. 2010 Feb; 194 (2): 311-21.
- Jaaback K. and Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005340.
- Jung D.C., Kang S., Kim M.J., Park S.Y. et al. Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction of patients with advanced ovarian cancer. Eur Radiol. 2010; 20: 100-107.
- Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. J Clin Oncol. 2012; 30 (15): Abstract 5003.
- Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F., et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374 (9698): 1331-8.
- Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. The Lancet. 2015 Jul 18; 386 (9990): 249-57.
- Khaliquea S., Hookb J.M., Ledermann J.A. Maintenance therapy in ovarian cancer. Curr Opin Oncol. 2014; 26: 521-528.
- Kurman R.J. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer – a Proposed Unifying Theory. Am J SurgPathol. 2010 Mar; 34 (3): 433-443.
- Kyriazi S., Kaye Stan B. and Nandita M. de Souza Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. Nature reviews. 2010 Jul; 7 (7): 381-93.
- La Vecchia Carlo Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. European Journal of Cancer Prevention. 2016 Jan; Epub ahead of print.
- Ledermann J. A., Raja F. A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. Ann Oncol. 2013; 24 (6): vi24-vi32.
- MacKintosh M.L., Rahim R., et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. J ObstetGynaecol. 2014 Jul; 34 (5): 424-8.
- Medeiros L.R. Accuracy of Ultrasonography With Color Doppler in Ovarian Tumor: A Systematic Quantitative Review. International Journal of Gynecological Cancer. 2009 Feb; 19 (2): 230-236.
- Menon Usha et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. J ClinOncol. 2015 Jun; 33 (18): 2062-71.
- Mitchell D.G., Javitt M.C., Glanc P., Bennet G.L. et al. ACR Appropriateness Criteria: Staging and Follow-up of Ovarian Cancer. J Am CollRadiol. 2013; 10: 822-827.
- Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2015. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Дата обращения: 01.06.2016.
- Puong L. Mai et al. A Major Step Forward for BRCA1/2-Related Cancer Risk Management. Journal Of Clinical Oncology. 2014; 2014 May; 32 (15): 1531-3.
- Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015 Apr; 26 (2): 87-89.
- Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. The Cochrane Library 2013, Issue 8.
- Rustin G.J.S., Vergote I., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine 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; 21: 419-423.
- Seward S.M., Winer I. Primary Debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. Cancer Metastasis Rev. 2015; 34: 5-10.
- Spencer J.A. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. EurRadiol. 2010; 20: 25-35.
- Steer Ch. et al. First-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer Recommendations for the use of first-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer. Cancer Australia.

2014. https://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/guidelines/first-line_chemotherapy_for_the_treatment_of_women_with_epithelial_ovarian_cancer.pdf. Дата обращения: 01.06.2016.
48. Stewart L.M., Holman C.D., Aboagye-Sarfo P., et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 260.
 49. Stiekema A. et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin. *Gynecologic Oncology.* 2015 Mar; 136 (3): 562-6.
 50. Svolgaard O., Lidegaard O., Nielsen M.L. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Mar; 93 (3): 256-60.
 51. Thabet Ashraf et al. Image-Guided Ovarian Mass Biopsy: Efficacy and Safety. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25: 1922-1927.
 52. Thomassin-Naggara I., Balvay D. et al. Added Value of Assessing Adnexal Masses with Advanced MRI Techniques. *BioMed Research International.* 2015; Article ID 785206, 10 pages.
 53. Tworoger S.S., Fairfield K.M., Colditz G.A., et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 894.
 54. Van Gorp Toon et al Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer.* 2012; 48: 1649-1656.
 55. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 943-953.
 56. Wagner Uwe, Harter Philipp et al. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 2013, 103s. <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>. Дата обращения: 30.06.2016.
 57. Wilkinson N., Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. London: Sprienger-Verlag. 2014; 524 p.
- ## References:
1. Aksel' E.M. *Onkoginekologiya.* 2012; 1: 18-23.
 2. Davydov M.I. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer, fallopian tube or primary peritoneal cancer. Russian Association of Oncologists. Moscow [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom yaichnikov, matochnoi trubiy ili pervichnym rakom bryushiny. Assotsiatsiya onkologov Rossii. Moskva. 2014 (in Russian)*]. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/2/57vz-rek.pdf>. Accessed: 01.06.2016.
 3. Davydov M.I., Chissov V.I. Oncology. National leadership. Short edition [*Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie (in Russian)*]. Moscow. 2014.
 4. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) [*Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 g. (zabolevaemost' i smertnost') (in Russian)*]. Moscow. 2015; 250 s.
 5. Rogozhin V.A. *REJR.* 2012; 2 (3): 27-40.
 6. Balmana J., Diez O., Rubio I.T., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011; 22 (6): vi31-vi34.
 7. Bell D. et al. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature.* 2011; 474 (7353): 609-615.
 8. Borley J., Wilhelm-Benartzi C. et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG.* 2015 May; 122 (6): 843-9.
 9. Cannistra S.A. Cancer of the Ovary. *NEJM.* 2004; 351: 2519-29.
 10. Cass I., Li A.J., Runowicz C.D. et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2001; 80: 56-61.
 11. Catheleine M.G., van Driel et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: Effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Maturitas.* 2015; 80: 318-322.
 12. Chen Y.M., Chen T., Zee C.S. et al. Is there an impact of 18F-FDG PET/CT on the surveillance and clinical management of recurrent ovarian cancer? Research based on a large sample in a single PET/CT center. *Nucl Med Commun.* 2014 Apr; 35 (4): 347-52.
 13. Chi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012 Jan; 124 (1): 10-4.
 14. Chittenden B.G., Fullerton G., Maheshwari A., Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009; 19: 398.
 15. Cibula David et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011; 11 (8): 1197-1207.
 16. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal Of Cancer.* 2009; 45: 228-247.
 17. Forstner Rosemarie, Meissnitzer Matthias W., Schlattau Alexander & Spencer John A. MRI in ovarian cancer. *Imaging Med.* 2012; 4 (1): 59-75.
 18. Fujiwara H., Suzuki M. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumor Biol.* 2015; 36: 1045-1053.
 19. Gao J., Yang X., Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Jan; 45 (1): 49-60.
 20. Gates M.A. et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol.* 2010 Jan; 171 (1): 45-53.
 21. Griffin Nyree et al. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? *EurRadiol.* 2009; 19: 230-235.
 22. Gusehet S.H. et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. *Gynecologic Oncology.* 2014; 132: 649-653.
 23. Hebel C.B., Behrendt F.F. et al. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol.* 2014 Mar; 83 (3): 463-7.
 24. Heidemann L.N., Hartwell D., Heidemann C.H., Jochumsen K.M. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93: 20-31.
 25. Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and adnexal Lesion Characterization. *AJR.* 2010 Feb; 194 (2): 311-21.
 26. Jaaback K. and Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD005340.
 27. Jung D.C., Kang S., Kim M.J., Park S.Y. et al. Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction of patients with advanced ovarian cancer. *Eur Radiol.* 2010; 20: 100-107.
 28. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (15): Abstract 5003.
 29. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F., et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9698): 1331-8.
 30. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2015 Jul 18; 386 (9990): 249-57.
 31. Khaliquea S., Hookb J.M., Ledermann J.A. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26: 521-528.
 32. Kurman R.J. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer – a Proposed Unifying Theory. *Am J SurgPathol.* 2010 Mar; 34 (3): 433-443.
 33. Kyriazi S., Kaye Stan B. and Nandita M. de Souza Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases – current and emerging techniques. *Nature reviews.* 2010 Jul; 7 (7): 381-93.
 34. La Vecchia Carlo Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention.* 2016 Jan; Epub ahead of print.

35. Ledermann J. A., Raja F. A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. *Ann Oncol.* 2013; 24 (6): vi24-vi32.
36. MacKintosh M.L., Rahim R., et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Jul; 34 (5): 424-8.
37. Medeiros L.R. Accuracy of Ultrasonography With Color Doppler in Ovarian Tumor: A Systematic Quantitative Review. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2009 Feb; 19 (2): 230-236.
38. Menon Usha et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol.* 2015 Jun; 33 (18): 2062-71.
39. Mitchell D.G., Javitt M.C., Glanc P., Bennet G.L. et al. ACR Appropriateness Criteria: Staging and Follow-up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol.* 2013; 10: 822-827.
40. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gomez J.N. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2015. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed: 01.06.2016.
41. Phuong L. Mai et al. A Major Step Forward for BRCA1/2-Related Cancer Risk Management. *Journal Of Clinical Oncology.* 2014; 2014 May; 32 (15): 1531-3.
42. Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 26 (2): 87-89.
43. Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. The Cochrane Library 2013, Issue 8.
44. Rustin G.J.S., Vergote I., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine 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 (GCGI). *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21: 419-423.
45. Seward S.M., Winer I. Primary Debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34: 5-10.
46. Spencer J.A. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2010; 20: 25-35.
47. Steer Ch. et al. First-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer Recommendations for the use of first-line chemotherapy for the treatment of women with epithelial ovarian cancer. *Cancer Australia.* 2014. URL: https://canceraustralia.gov.au/sites/default/files/guidelines/first-line_chemotherapy_for_the_treatment_of_women_with_epithelial_ovarian_cancer.pdf. Accessed: 01.06.2016.
48. Stewart L.M., Holman C.D., Aboagye-Sarfo P., et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2013; 128: 260.
49. Stiekema A. et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin. *Gynecologic Oncology.* 2015 Mar; 136 (3): 562-6.
50. Svolgaard O., Lidegaard O., Nielsen M.L. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Mar; 93 (3): 256-60.
51. Thabet Ashraf et al. Image-Guided Ovarian Mass Biopsy: Efficacy and Safety. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25: 1922-1927.
52. Thomassin-Naggara I., Balvay D. et al. Added Value of Assessing Adnexal Masses with Advanced MRI Techniques. *BioMed Research International.* 2015; Article ID 785206, 10 pages.
53. Tworoger S.S., Fairfield K.M., Colditz G.A., et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 894.
54. Van Gorp Toon et al Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer.* 2012; 48: 1649-1656.
55. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 943-953.
56. Wagner Uwe, Harter Philipp et al. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren 2013, 103s. <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>. Accessed: 30.06.2016.
57. Wilkinson N., Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. London: Springer-Verlag. 2014; 524 r.

Сведения об авторах:

Солопова Алина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru

Чашин Александр Андреевич – ординатор кафедры онкологии и радиотерапии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: alexchashchin@gmail.com

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, дом 8, стр. 1, 119991, Москва, Россия, Тел.: +7(499)2480553. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Solopova Alina Evgenievna – docent at the Department of Radiology of the First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru.

Chashchin Alexander Andreevich – resident of Department of Oncology and Radiation Therapy, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8-1, Moscow, Russia, 119991. E-mail: alexchashchin@gmail.com.

Solopova Antonina Grigorevna – MD, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8-1, Moscow, Russia, 119991. Tel: +7(499)2480553. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.