



NCCN

National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# Рак яєчників включно з раком фаллопієвих труб і первинним перитонеальним раком

Версія 2.2023 — 2 червня 2023 р.

NCCN.org

Рекомендації для пацієнтів NCCN Guidelines for Patients® доступні за посиланням [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)

Продовження



# NCCN Guidelines, версія 2.2023

## Рак яєчників

[NCCN Guidelines, покажчик](#)

[Зміст](#)

[Обговорення](#)

\***Deborah K. Armstrong, MD/Chair** Ω †

The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

\***Ronald D. Alvarez, MD, MBA/Vice Chair** Ω

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

\* **Floor J. Backes, MD** Ω

The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital and  
Solove Research Institute

**Lisa Barroilhet, MD** Ω

University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

**Kian Behbakht, MD** Ω

University of Colorado Cancer Center

**Andrew Berchuck, MD** Ω

Duke Cancer Institute

\* **Lee-may Chen, MD** Ω

UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

**Marie DeRosa, RN** ♣

\* **Eric L. Eisenhauer, MD** Ω

Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

\* **David M. Gershenson, MD** Ω

The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

\* **Heidi J. Gray, MD** Ω

Fred Hutchinson Cancer Center

**Rachel Grisham, MD** Ω

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Ardeshir Hakam, MD** ≠

Moffitt Cancer Center

**Angela Jain, MD** †

Fox Chase Cancer Center

\* **Amer Karam, MD** Ω, †

Stanford Cancer Institute

**Gottfried E. Konecny, MD** Ω

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

\***Charles A. Leath III, MD, MSPH** Ω

O'Neal Comprehensive  
Cancer Center at UAB

**Gary Leiserowitz, MD** Ω

UC Davis Comprehensive Cancer Center

\***Joyce Liu, MD, MPH** † ‡

Dana-Farber/Brown and  
Women's Cancer Center

**Lainie Martin, MD** †

Abramson Cancer Center at the  
University of Pennsylvania

\***Daniela Matei, MD** Ω, †, ‡

Robert H. Lurie Comprehensive  
Cancer Center of Northwestern University

**Michael McHale, MD** Ω

UC San Diego Moores Cancer Center

\***David S. Miller, MD** Ω

UT Southwestern Simmons  
Comprehensive Cancer Center

**Sanja Percac-Lima, MD, PhD** ♦

Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

**Elena Ratner, MD** Ω

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**Sharon Robertson, MD, MPH** Ω

Indiana University Melvin and Bren Simon  
Comprehensive Cancer Center

**Kerry Rodabaugh, MD** Ω

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

**John Schorge, MD** Ω

St. Jude Children's Research Hospital/The  
University of Tennessee Health Science Center

**Daphne Stewart, MD, MS** †

City of Hope National Medical Center

\* **Premal H. Thaker, MD** Ω

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

**Shitanshu Uppal, MD** Ω

University of Michigan Rogel Cancer Center

**Roberto Vargas, MD** Ω

Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig  
Cancer Institute

\***Andrea Wahner Hendrickson, MD** †

Mayo Clinic Cancer Center

\* **Theresa L. Werner, MD** †, ‡

Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

\* **Emese Zsiros, MD, PhD** Ω

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

**NCCN**

**Frankie Algieri**

**Lisa Hang, PhD**

Ω Онкогінекологія

≠ Гематологія/  
онкогематологія

♦ Внутрішні хвороби

† Онкофармакологія

# Сестринська справа

≠ Патоморфологія

¥ Захист прав пацієнтів

\* Член авторського  
колективу розділу  
обговорення

**Продовження**

[Розкриття інформації про членів колегії NCCN Guidelines](#)



[Члени колегії NCCN з раку яєчників](#)

[Стислий виклад оновлень до рекомендацій](#)

Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак

[Клінічні прояви, обстеження, клінічна стадія, первинне лікування \(OV-1\)](#)

[Пацієнтки, яким не показана операція, або пацієнтки з низькою ймовірністю оптимальної циторедукції \(OV-2\)](#)

[Діагностика за результатами попередньої операції: висновки та первинне лікування \(OV-3\)](#)

[Визначення патоморфологічної стадії, первинна хімітерапія / первинна ад'юванта терапія \(OV-4\)](#)

[Лікування після первинної терапії: підтримувальна терапія \(OV-5\)](#)

[Моніторинг / подальше спостереження, рецидиви захворювання \(OV-6\)](#)

[Статус захворювання, терапія перsistуючого захворювання або рецидиву \(OV-7\)](#)

Менш поширені форми раку яєчників

[Діагностика \(LCOC-1\)](#)

[Карциносаркома \(злойкісні змішані Мюллерівські пухлини\) яєчників \(LCOC-2\)](#)

[Світлоклітинна карцинома яєчника \(LCOC-3\)](#)

[Муцинозна карцинома яєчника \(LCOC-4\)](#)

[Ендометрійдна карцинома 1-го ступеня \(LCOC-5\)](#)

[Серозна карцинома низького ступеня злойкісності \(LCOC-6\)](#)

[Гранічні епітеліальні пухлини яєчників \(із низьким злойкісним потенціалом\) \(LCOC-8\)](#)

[Злойкісні пухлини строми статевого тяжа \(LCOC-11\)](#)

[Злойкісні герміногенні пухлини \(LCOC-12\)](#)

• [Схеми системної терапії — злойкісні герміногенні пухлини / пухлини строми статевого тяжа \(LCOC-A\)](#)

• [Активне спостереження — злойкісні герміногенні пухлини / пухлини строми статевого тяжа \(LCOC-B\)](#)

[Принципи хірургичного лікування \(OV-A\)](#)

[Принципи патоморфологічного аналізу \(OV-B\)](#)

[Принципи системної терапії \(OV-C\)](#)

[Лікування реакцій на лікарські засоби \(OV-D\)](#)

[Гістологічна класифікація ВООЗ \(OV-E\)](#)

[Стадіювання \(ST-1\)](#)

[Перелік скорочень \(ABBR-1\)](#)

**Клінічні дослідження. NCCN**

уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

Див. установи — члени NCCN за посиланням: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

**Категорії доказовості та консенсус**

**NCCN.** Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Див. [Категорії доказовості та консенсус NCCN](#).

**Категорії пріоритетів NCCN.**

Усі рекомендації вважаються доцільними.

Див. [Категорії пріоритетів NCCN](#).

NCCN Guidelines® — це викладення доказів та консенсусу авторів щодо їхніх поглядів на прийняті на цей момент методи лікування. Очікується, що будь-який клініцтв, який прагне застосувати або ознайомитися з рекомендаціями NCCN, використовуватиме незалежне медичне рішення в контексті індивідуальних клінічних обставин для визначення догляду чи лікування будь-якого пацієнта. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) не дає жодних гарантій щодо вмісту, використання чи сфери застосування цих рекомендацій, а також не несе жодної відповідальності за наслідки використання цих рекомендацій у будь-який спосіб. Рекомендації NCCN захищені авторським правом National Comprehensive Cancer Network®. Усі права застережено. Забороняється відтворювати NCCN Guidelines та ілюстрації, що містяться в ній, у будь-якій формі без прямого письмового дозволу NCCN. ©2023.



Оновлення до версії 2.2023 Рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку яєчників із версії 1.2023 включають наведене далі.

#### OV-C 5 із 11

- Первинна терапія захворювання I стадії
  - ▶ Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом: додано як варіант первинної терапії для захворювання стадії IB/IC категорії «корисно за певних обставин»
    - ◊ Додано як варіант категорії 2A для серозного раку, ендометрійдного раку (2/3 ступеня), світлоклітинної карциноми та карциносаркоми (стадія IB/IC) високого ступеня злоякісності
    - ◊ Додано як варіант категорії 2B для муцинозної карциноми (стадія IC) та серозного раку низького ступеня злоякісності / (стадії IC) / ендометрійдного раку 1 ступеня (стадії IC)

#### OV-C 6 із 11

- Первинна терапія захворювання II–IV стадії
  - ▶ Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом: додано як варіант первинної терапії для захворювання стадії II–IV категорії «корисно за певних обставин»
    - ◊ Додано як варіант категорії 2A для серозного раку, ендометрійдного раку (2/3 ступеня), світлоклітинної карциноми та карциносаркоми, а також муцинозної карциноми
    - ◊ Додано як варіант категорії 2B для серозного раку низького ступеня злоякісності / ендометрійдного раку 1 ступеня

#### OV-C 7 із 11

- Рекомендоване дозування для первинної системної терапії
  - ▶ Додано дозування для схеми доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом

#### OV-C 9 із 11

- Терапія рецидивів у разі захворювання, резистентного до препаратів платини
  - ▶ Гемцитабін / бевацизумаб додано як варіант терапії рецидиву захворювання, резистентного до препаратів платини, в категорії «Інші рекомендовані схеми»; розділ «Цитотоксична терапія»

#### OV-C 11 із 11

- Додано літературне джерело: Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Ovarian Res 2020;13:14.



Оновлення до версії 1.2023 Рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку яєчників із версії 5.2022 включають наведене далі.

#### OV-1

- Діагностичне обстеження
  - Додано пункт. Обстеження ендокринологом-репродуктологом та на безпліддя (REI) за клінічними показаннями
- Змінено виноску г. «За відсутності мутації BRCA1/2 статус дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) може надати інформацію про рівень користі від терапії інгібітором PARP (PARPi)». (Також на с. OV-2, OV-3 та OV-5)
- Виноска h
  - Додано пункт. Біопсія ендометрію за клінічними показаннями.  
(Також на с. OV-2 та OV-3)

#### OV-5

- Підтримувальна терапія
  - Під час первинної терапії бевазизумаб не застосовувався
    - ◊ Рукапаріб додано як варіант терапії при мутації BRCA1/2 дикого типу або невідомому статусі, а також генеративної або соматичної мутації гена BRCA1/2
  - Застосування бевазизумабу в складі первинної терапії
    - ◊ До категорії 1 віднесено схему бевазизумаб + олапаріб при дефіциті HR
    - ◊ Монотерапія бевазизумабом додана як варіант при дефіциті HR
    - ◊ Рукапаріб доданий як варіант при генеративній або соматичній мутації гена BRCA1/2
- Змінено виноску у. Дані щодо підтримувальної монотерапії препаратом PARPi (олапарібом, нірапарібом або рукапарібом) для пацієнток із генеративною або соматичною мутацією гена BRCA1/2 після терапії першої лінії бевазизумабом обмежені. Проте, із огляду на величину користі від підтримувальної терапії PARPi для інших підгруп, можна розглянути можливість застосування монотерапії препаратом класу PARPi.

#### OV-6

- Моніторинг / подальше спостереження
  - Змінено пункт 2. Фізикальний огляд, включно з гінекологічним оглядом за клінічними показаннями (також на с. LCOC-7 та LCOC-10)
- Змінено виноску: Валідоване молекулярне дослідження слід проводити в установі, схваленій CLIA, із використанням останнього доступного зразка пухлиної тканини. Рекомендується, щоб молекулярний аналіз пухлини включав принаймні дослідження для виявлення потенційної користі від таргетної терапії, яка має пухлиноспецифічну користь або користь, яка не залежить від типу пухлини, включно з категоріями пухлини за статусом BRCA1/2, HRD, MSI, MMR, MNPI, FRα, RET i NTRK, якщо попереднє обстеження не включало визначення цих маркерів. Більш комплексне обстеження може бути особливо важливим у разі менш поширеніх форм раку яєчників (LCOC), для терапії яких схвалено обмежену кількість варіантів. (Також на с. OV-7, OV-8, LCOC-7, OV-C 8 із 11 та OV-C 9A із 11)

#### OV-8

- Змінено виноску II. Варіанти PARPi включають нірапаріб, олапаріб або рукапаріб. Для пацієнток із захворюванням, чутливим до препаратів платини, які завершили дві або більше ліній терапії на основі препаратів платини (перевага надається пацієнкам із мутацією гена BRCA). Для пацієнток із захворюванням, чутливим до препаратів платини, які завершили дві або більше ліній терапії на основі препаратів платини. Олапаріб і рукапаріб можна застосовувати незалежно від статусу BRCA (перевага надається пацієнкам із мутацією гена BRCA). Нірапаріб призначають лише пацієнкам зі шкідливою мутацією або підозрою на шкідливу генеративну мутацію гена BRCA. Рукапаріб призначають лише пацієнкам зі шкідливою мутацією або підозрою на шкідливу мутацію гена BRCA. Слід з обережністю застосовувати підтримувальну терапію препаратами PARPi тривалістю понад 24 місяців. Дані щодо застосування підтримувальної терапії PARPi у пацієнок, які раніше отримували препарат класу PARPi або після протирецидивної терапії бевазизумабом, обмежені. Комбінація бевазизумаб / PARPi наразі не рекомендується для підтримувальної терапії після проведення протирецидивної терапії.

#### LCOC-8

- Границі епітеліальні пухлини яєчників (LMP)
  - Попередня повна хірургічна резекція
    - ◊ Змінено критерій. Не виявлено серозної карциноми низького ступеня зложкісності (інвазивних відеїв пухлини)

#### LCOC-10

- Хірургічне обстеження + циторедуктивна операція, якщо потрібно
  - Змінено критерій. Серозна карцинома низького ступеня зложкісності (інвазивні відеї) границь епітеліальних пухлин яєчників (LMP)

#### OV-A (4 з 4)

- Принципи хірургічного лікування
  - Операція зі збереженням фертильності
    - ◊ Змінено підпункт. Направте до ендокринолога-репродуктолога для оцінки та консультації щодо безпліддя (REI) за клінічними показаннями.

[Продовження](#)

[ОНОВЛЕННЯ](#)



## Оновлення до версії 1.2023 Рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку яєчників із версії 5.2022 включають наведене далі.

### OV-B (1 із 3)

- Принципи патоморфологічного аналізу

► Молекулярні аналізи пухлини

- ◊ Змінено підпункт 1. ...включно з визначенням статусу щодо BRCA1/2, втрати гетерозиготності (loss of heterozygosity, LOH) або дефіциту гомологічної рекомбінації (homologous recombination deficiency, HRD) за відсутності генеративної мутації гена BRCA.
- ◊ Змінено підпункт 2. ...зокрема ген BRCA1/2, статус HRD, мікросателітна нестабільність (microsatellite instability, MSI), репарація неспарених основ (mismatch repair, MMR), мутаційне навантаження пухлини (МНП), гени BRAF, *FRα*, *RET* і *NTRK*, якщо попереднє тестування не включало ці маркери.
- ◊ Додано підпункт. Якщо з клінічної точки зору недоцільно проводити аналіз тканини, можна виконати молекулярний аналіз циркулюючої пухлинної ДНК (цпДНК або рідинна біопсія).

### OV-C (3 із 11)

- Принципи системної терапії

- Для монотерапії нірапарібом як підтримувальної хімітерапії після рецидиву змінені дози/способи введення.
- ◊ 300 мг перорально один раз на добу (або початкова доза 200 мг один раз на добу для пацієнтів із вихідною масою тіла < 77 кг та/або кількістю тромбоцитів < 150 000/мм<sup>3</sup>; через 2–3 місяці, за відсутності гематологічної токсичності, можна розглянути підвищення дози до 300 мг один раз на добу)
- Додано рядок щодо схеми монотерапії рукапарібом.
- ◊ Ситуація: Підтримувальна терапія після первинної хімітерапії
  - ◊ Доза / способ зastosування: 600 мг перорально двічі на добу
  - ◊ Тривалість: до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності чи впродовж періоду до 24 місяців

### OV-C (5 із 11)

- Первина терапія захворювання I стадії

- Серозний рак низького ступеня зложісності (стадії IC) / ендометріоїдний рак 1 ступеня (стадії IC)
- ◊ Змінено інші рекомендовані схеми (також для стадії II–IV захворювання на сторінці OV-C 6 із 11).
  - Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)
  - Доцетаксел / карбоплатин ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)
  - Гормональна терапія (лейпроліду ацетат, тамоксифен, фулвєстрант) (категорія 2B)

- Змінено виноску г. **Пацієнтки літнього віку** Особи віком понад 70 років та із супутніми захворюваннями можуть мати непереносимість комбінованих схем хімітерапії, наведених у цих Рекомендаціях NCCN Guidelines. На основі клінічної оцінки та очікуваної переносимості терапії для пацієнтів літнього віку осіб із епітеліальним раком яєчників (включно з карциносаркомою, світлоклітинним, муцинозним раком, а також серозним раком низького ступеня зложісності) може бути доцільним альтернативне дозування (див. OV-C, 7 із 11). Розроблено алгоритми прогнозування токсичноності хімітерапії. (Також на с. OV-C, 6 із 11)

### OV-C (6 із 11)

- Первина терапія захворювання II–IV стадії

- Схему доцетаксел/карбоплатин/бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (GOG-218) додано до категорії інших рекомендованих схем для всіх типів захворювання

### OV-C (7 із 11)

- Рекомендоване дозування для первинної системної терапії

- Додано схему та дозування доцетаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (GOG-218)
- Змінено заголовок. **Пацієнтки похилого віку** (вік > 70 років) Особи віком понад 70 років та/або із супутніми захворюваннями

- Виноска т. Оновлено посилання на рекомендації щодо дозування карбоплатину.

### OV-C (8 із 11)

- Терапія рецидивів у разі захворювання, чутливого до препаратів платини

- Інші рекомендовані схеми
  - ◊ Таргетна терапія. Схема лікування нірапарібом / бевацизумабом перенесена з категорії 2A у категорію 2B
  - Корисні за певних обставин
    - ◊ Додано таргетну терапію. Селлеркатиніб (у разі пухлин, позитивних на злиття генів RET) (також на с. OV-C, 9 із 11)

- Змінено виноску т. Рекомендоване дозування для пацієнтів літнього віку осіб віком понад 70 років див. на с. OV-C, 7 із 11. (Також на с. OV-C, 9A із 11)

[Продовження](#)

[ОНОВЛЕННЯ](#)



Оновлення до версії 1.2023 Рекомендацій NCCN Guidelines щодо раку яєчників із версії 5.2022 включають наведене далі.

**OV-C (9 із 11)**

- Терапія рецидивів у разі захворювання, резистентного до препаратів платини
    - ▶ Пріоритетні схеми
      - ◊ Додано таргетну терапію. Мірветуксимаб соравтанзин-гупх (для лікування пухлин із експресією FRα)
        - Інші рекомендовані схеми
          - ◊ Додано цитотоксичну терапію.
            - Схеми на основі карбоплатину (монотерапія або комбінована терапія)
              - Карбоплатин
              - Карбоплатин / доцетаксел
              - Карбоплатин / паклітаксел (щотижня)
              - Карбоплатин / гемцитабін ± бевацизумаб
              - Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин ± бевацизумаб
              - Карбоплатин / паклітаксел ± бевацизумаб
            - Гемцитабін / цисплатин
            - Іксабепілон / бевацизумаб (категорія 2B)
  - ▶ Корисні за певних обставин
    - ◊ Додано схеми на основі карбоплатину.
      - Карбоплатин / паклітаксел (для осіб віком > 70 років)
      - Карбоплатин / паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (у разі підтвердженої гіперчутливості до таксанів)
    - ◊ Додано таргетну терапію. Мірветуксимаб соравтанзин-гупх / бевацизумаб (для лікування пухлин із експресією FRα) (категорія 2B)
- Додано виноску \*. Не застосовувати при резистентних до препаратів платини захворюваннях.
- Додано виноску у. Для осіб, які раніше отримували таксані.

**OV-C 11 із 11**

- Розділ «Використана література» оновлено.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Піодзріле / пальповане об'ємне утворення в ділянці малого тазу під час обстеження органів черевної порожнини / гінекологічного огляду та (або) асцит, здуття живота та (або)

Симптоми без визначеного вогнища злойкісних новоутворень (тобто здуття живота, тазовий біль / біль у животі, труднощі із вживанням іжі або відчути швидкого насилення, симптоми, пов'язані із сечовипусканням [нестримні позиви до сечовипускання або часте сечовипускання])

ОБСТЕЖЕННЯ

- Обстеження органів черевної порожнини / гінекологічний огляд
- УЗД та (або) КТ/МРТ органів черевної порожнини / тазу за клінічними показаннями<sup>a,b</sup>
- КТ грудної клітки або рентгенологічне обстеження органів грудної клітки за клінічними показаннями<sup>a,c</sup>
- Загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічний аналіз із печінковими проблемами (ПП)
- CA-125 або інші онкомаркери за клінічними показаннями<sup>d</sup>
- Оцінювання функціонального статусу та статусу харчування
- Обстеження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за клінічними показаннями
- Обстеження ендокринологом-репродуктологом та на беспліддя (РЕІ) за клінічними показаннями
- Збір сімейного анамнезу<sup>e, f, g</sup>
- Звернення до онкогінеколога у випадку клінічно піодзрілих уражень

КЛІНІЧНА СТАДІЯ<sup>h</sup>

IA (бажано зі збереженням фертильності)

IB (бажано зі збереженням фертильності)

IA-IV, пацієнтки, яким показана операція, ймовірність оптимальної циторедукції (без збереження фертильності)

Пацієнтки, яким не показана операція або пацієнтки з низькою ймовірністю оптимальної циторедукції<sup>i</sup>

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ<sup>h,i,j</sup>

Одностороння сальпінгоофоректомія (ОСО) + комплексне хірургічне стадіювання<sup>i,j,k,l</sup>

Двостороння сальпінгоофоректомія (ДСО) + комплексне хірургічне стадіювання<sup>i,j,k,l</sup>

Гістеректомія / ДСО + комплексне стадіювання<sup>i,j</sup> і хірургічне зменшення об'єму пухлини за потреби

→ [Див. «Неoad'ювантна терапія» \(OV-2\)<sup>m</sup>](#)

Пацієнткам із раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком слід провести оцінку генетичного ризику, а також дослідження на мутації генів зародкової лінії та соматичні мутації (якщо це не було зроблено раніше)<sup>e,f,g,j</sup>

[Див. «Визначення патоморфологічної стадії» \(OV-4\)](#)

Інформацію щодо менш поширених форм раку яєчників (LCOC)<sup>n</sup>,  
[див. LCOC-1](#)

Діагностика за результатами попередньої операції (цитопатологія)

→ [Див. «Обстеження, висновки та первинне лікування» \(OV-3\)](#)

<sup>a</sup> Візуалізаційне обстеження виконується з пероральним і внутрішньовенним (в/в)

контрастуванням (якщо немає протипоказань), а також ректальним контрастуванням за потреби.

<sup>b</sup> Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)/КТ, МРТ або ПЕТ/МРТ можуть бути показані в разі наявності вогнищ невизначеного походження, якщо результати таких досліджень можуть вплинути на лікування.

<sup>c</sup> У разі піодзрі на метастатичне або розповсюджене захворювання бажано виконати КТ грудної клітки.

<sup>d</sup> Інші онкомаркери можуть включати інгібін, бета-хоріонічний гонадотропін людини ( $\beta$ -ХГЛ), альфа-фетопротеїн, лактатдегідрогеназу (ЛДГ), карциномембрональний антиген (carcinoembryonic antigen, CEA) і карбонігідратний антиген CA 19-9. Інформацію про корисність діагностичних обстежень див. у розділі [«Обговорення»](#).

<sup>e</sup> [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників і підшлункової залози \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic\)](#) і [Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: колоректальний рак \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal\)](#).

<sup>f</sup> Основою для проведення підтримувальної терапії є статус мутації гена *BRCA1/2* зародкової лінії та його соматичних мутацій.

<sup>g</sup> Якщо мутації гена *BRCA1/2* немає, інформацію про рівень користі терапії інгібітором полі(АДФ-рибозо)полімерази (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase inhibitors, PARPi) можна отримати зі статусу пацієнтки щодо дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) ([див. OV-B](#)).

<sup>h</sup> Огляд онкогінеколога рекомендується зазначенням нижче категоріям пацієнток.

- Усім пацієнкам із піодзро на злойкісні новоутворення яєчників; опубліковані дані демонструють, що первинне обстеження та хірургічне зменшення об'єму пухлини, виконане онкогінекологом, приводить до збільшення виживаності.
- Пацієнкам, яких обстежують для проведення неoad'ювантної терапії до того, як вони вважатимуться пацієнками, яким не показана операція.
- Для лікування прихованих серозних інтраепітеліальних карцином маткових труб (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC).
- Для проведення лапароскопічної оцінки з метою визначення доцільності циторедуктивної операції в окремих пацієнток.
- Біопсія ендометрію за клінічними показаннями.

<sup>i</sup> [Див. «Принципи хірургічного лікування» \(OV-A\)](#).

<sup>j</sup> [Див. «Принципи патоморфологічного аналізу» \(OV-B\)](#).

<sup>k</sup> Може застосовуватися для окремих пацієнток зі стадією IC на основі гістологічного дослідження.

<sup>l</sup> Збереження матки для проведення в майбутньому допоміжних репродуктивних процедур. [Див. «Принципи системної терапії» \(OV-C\)](#) і [«Лікування реакцій на лікарські засоби» \(OV-D\)](#).

<sup>m</sup> Карциносаркома, світлоклітинні, музинозні, серозні пухлини низького ступеня злойкісності, ендометрійдні пухлини 1-го ступеня, граничні епітеліальні, злойкісні пухлини строми статевого тяжа та злойкісні герміногенні пухлини.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАЦІЄНТКИ, ЯКИМ НЕ ПОКАЗАНА ОПЕРАЦІЯ, АБО ПАЦІЄНТКИ З НИЗЬКОЮ ЙМОВІРНІСТЮ ОПТИМАЛЬНОЇ ЦИТОРЕДУКЦІЇ  
НЕОАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ



<sup>e</sup> Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників і підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) і Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: кольоректальний рак (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal).

<sup>f</sup> Основою для проведення підтримувальної терапії є статус мутацій гена BRCA1/2 зародкової лінії та його соматичних мутацій.

<sup>g</sup> Якщо мутації гена BRCA1/2 немає, інформацію про рівень користі терапії PARPi можна отримати зі статусу щодо HRD ([див. OV-B](#)).

<sup>h</sup> Огляд онкогінеколога рекомендується зазначенним нижче категоріям пацієнток.

- Усім пацієнткам із підозрою на злюкісні новоутворення яєчників; опубліковані дані демонструють, що первинне обстеження та хірургічне зменшення об'єму пухлини, виконане онкогінекологом, призводять до збільшення виживаності.
- Пацієнткам, яких обстежують для проведення неоад'ювантної терапії до того, як вони вважатимуться пацієнтками, яким не показана операція.
- Лікування прихованих STIC.
- Для проведення лапароскопічної оцінки з метою визначення доцільності циторедуктивної операції в окремих пацієнточ.
- Біопсія ендометрію за клінічними показаннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

<sup>i</sup> Див. «Принципи хірургічного лікування» (OV-A).

<sup>j</sup> Див. «Принципи патоморфологічного аналізу» (OV-B).

<sup>m</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» (OV-D).

<sup>o</sup> Якщо біопсію провести неможливо, можна використовувати результати цитопатологічного дослідження асцитичної або плевральної рідини в поєднанні зі співвідношенням CA-125:CEA > 25.

<sup>p</sup> Бажано виконати заключну операцію після 3–4 циклів; операція може бути виконана після 4–6 циклів на підставі клінічного висновку онкогінеколога.

<sup>q</sup> У разі захворювання стадії III можна розглянути можливість проведення гіпертермічної внутрішньоочеревинної хімітерапії (HIPEC) цисплатином (100 мг/м<sup>2</sup>) під час IDS.

ДІАГНОСТИКА ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПОПЕРЕДНЬОЇ ОПЕРАЦІЇ

Пacientka із вперше діагностованим раком яєчників після нещодавнього хірургічного втручання

- Огляд онкогінеколога<sup>h</sup>
- Збирання сімейного анамнезу<sup>e</sup>
- Оцінка генетичного ризику, а також дослідження на мутації генів зародкової лінії та соматичні мутації<sup>e,f,g</sup> (якщо це не було зроблено раніше)
- Аналіз попередніх візуалізаційних досліджень, протоколів операції та патоморфологічних аналізів<sup>j</sup>
- Проведення візуалізаційних досліджень за клінічними показаннями<sup>a</sup> (наприклад, КТ/МРТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу, ПЕТ/КТ та (або) УЗД)
- ЗАК, біохімічний аналіз із ПП
- CA-125 або інші онкомаркери за клінічними показаннями<sup>d</sup>

РЕЗУЛЬТАТИ

Відсутність ознак залишкової хвороби під час обстеження (попередньо — стадія I)

Відсутність ознак залишкової хвороби під час обстеження (попередньо — стадія II-IV)

Наявність ознак залишкової хвороби під час обстеження

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ

Розглянути можливість хірургічного стадіювання<sup>i,j</sup> (якщо це не було зроблено раніше) за необхідності розгляду питання про спостереження або для прийняття рішення про системну терапію<sup>r</sup>

Розглянути можливість хірургічного стадіювання<sup>i,j</sup>, якщо це не було зроблено раніше, для прийняття рішення про системну терапію<sup>r</sup>

Підозра на наявність резектабельної залишкової хвороби

Підозра на наявність нерезектабельної залишкової хвороби

[Див.  
«Ад'ювантна  
терапія»  
\(OV-4\)](#)

Оперативне втручання з циторедукцією<sup>i,j</sup>

[Див. «Неоад'ювантна терапія» \(OV-2\)](#)

Карциносаркома ([див. LCOC-2](#))  
або  
Граничні епітеліальні пухлини яєчників ([див. LCOC-8](#))  
або  
Злоякісні герміногенні пухлини ([див. LCOC-11](#))  
або  
Злоякісні пухлини строми статевого тяжа ([див. LCOC-12](#))

<sup>a</sup> Візуалізаційне обстеження виконується з пероральним і внутрішньовенним (в/в) контрастуванням (якщо немає протипоказань), а також ректальним контрастуванням за потреби.

<sup>d</sup> Інші онкомаркери можуть включати інгібін, β-ХГЛ, альфа-фетопротеїн, ЛДГ, СЕА та CA 19-9. Інформацію про корисність діагностичних обстежень див. у розділі [«Обговорення»](#).

<sup>e</sup> Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників і підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) і Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: колопректальний рак (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal).

<sup>f</sup> Основою для проведення підтримувальної терапії є статус мутацій гена BRCA1/2 зародкової лінії та його соматичних мутацій.

<sup>g</sup> Якщо мутації гена BRCA1/2 немає, інформацію про рівень користі терапії PARPi можна отримати зі статусу щодо HRD ([див. OV-B](#)).

<sup>h</sup> Огляд онкогінеколога рекомендується зазначенім нижче категоріям пацієнтік.

- Усім пацієнткам із підозрою на злоякісні новоутворення яєчників; опубліковані дані демонструють, що первинне обстеження та хірургічне зменшення об'єму пухлини, виконане онкогінекологом, призводять до збільшення виживаності.
- Пацієнткам, яких обстежують для проведення неоад'ювантної терапії до того, як вони вважатимуться пацієнтками, яким не показана операція.
- Лікування прихованих STIC.
- Для проведення лапароскопічної оцінки з метою визначення доцільності циторедуктивної операції в окремих пацієнток.
- Біопсія ендометрію за клінічними показаннями.

<sup>i</sup> Див. [«Принципи хірургічного лікування» \(OV-A\)](#).

<sup>j</sup> Див. [«Принципи патоморфологічного аналізу» \(OV-B\)](#).

<sup>r</sup> Попри відсутність доказів того, що комплексне хірургічне стадіювання покращує виживаність у пацієнток без ознак залишкової хвороби, воно може бути важливим для визначення найбільш прийнятних варіантів післяопераційного ведення, зокрема вибір ад'ювантної та підтримувальної терапії.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

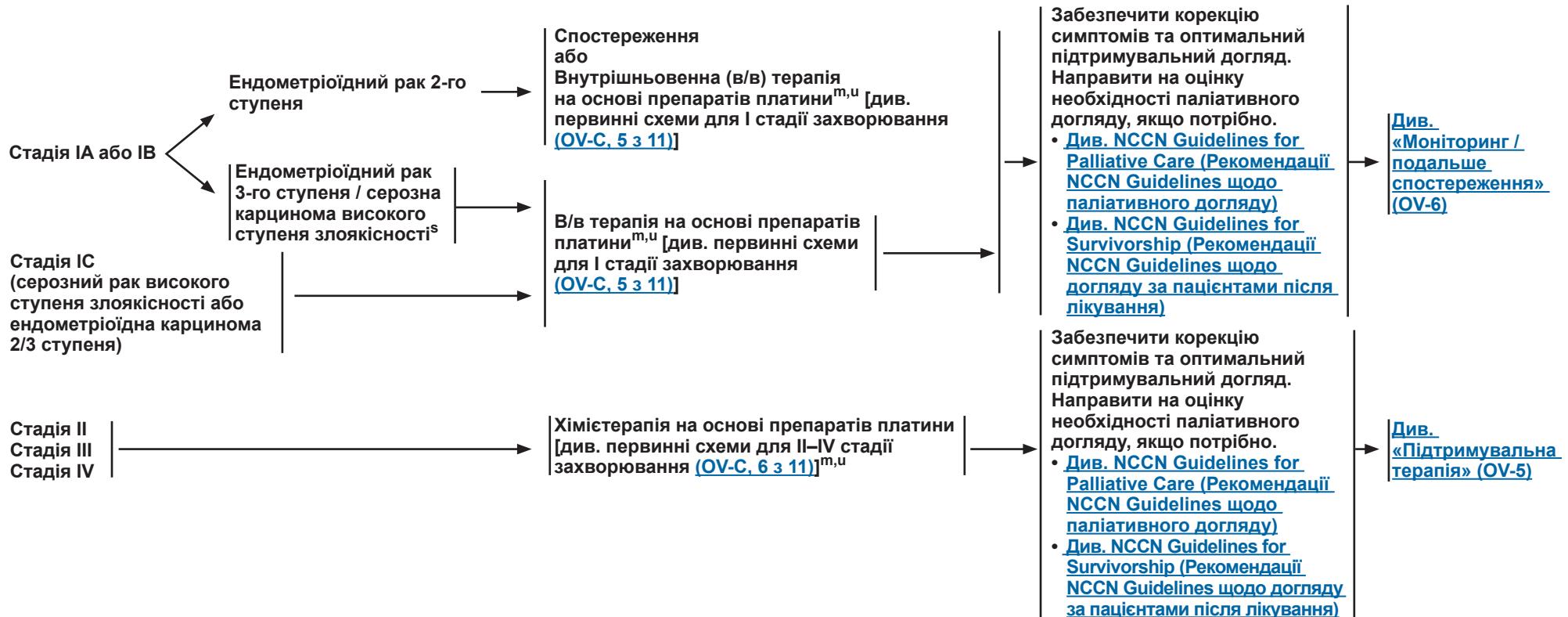
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ВИЗНАЧЕННЯ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ СТАДІЇ<sup>m</sup>

ПЕРВИННА ХІМІЄТЕРАПІЯ / ПЕРВИННА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ<sup>u</sup>

LCOS, будь-яка стадія<sup>n, t</sup> → [Див. LCOS-1](#)



<sup>m</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» (OV-D).

<sup>n</sup> Карциносаркома, світлоклітинні, муцинозні, серозні пухлини низького ступеня зложісності, ендометрійдні пухлини 1-го ступеня, граничні епітеліальні, зложісні пухлини строми статевого тяжа та зложісні герміногенні пухлини.

<sup>s</sup> Патоморфологи рекомендують класифікувати серозний рак яєчників як пухлину низького або високого ступеня зложісності. Серозний рак 2-го ступеня вважається високозложісним.

<sup>t</sup> Розглянути можливість проведення експертного патоморфологічного дослідження для підтвердження гістологічного діагнозу. [Див. «Гістологічну класифікацію ВООЗ» \(OV-E\).](#)

<sup>u</sup> За пацієнтками, які отримують первинну хімієтерапію, здійснюватиметься такий медичний нагляд:

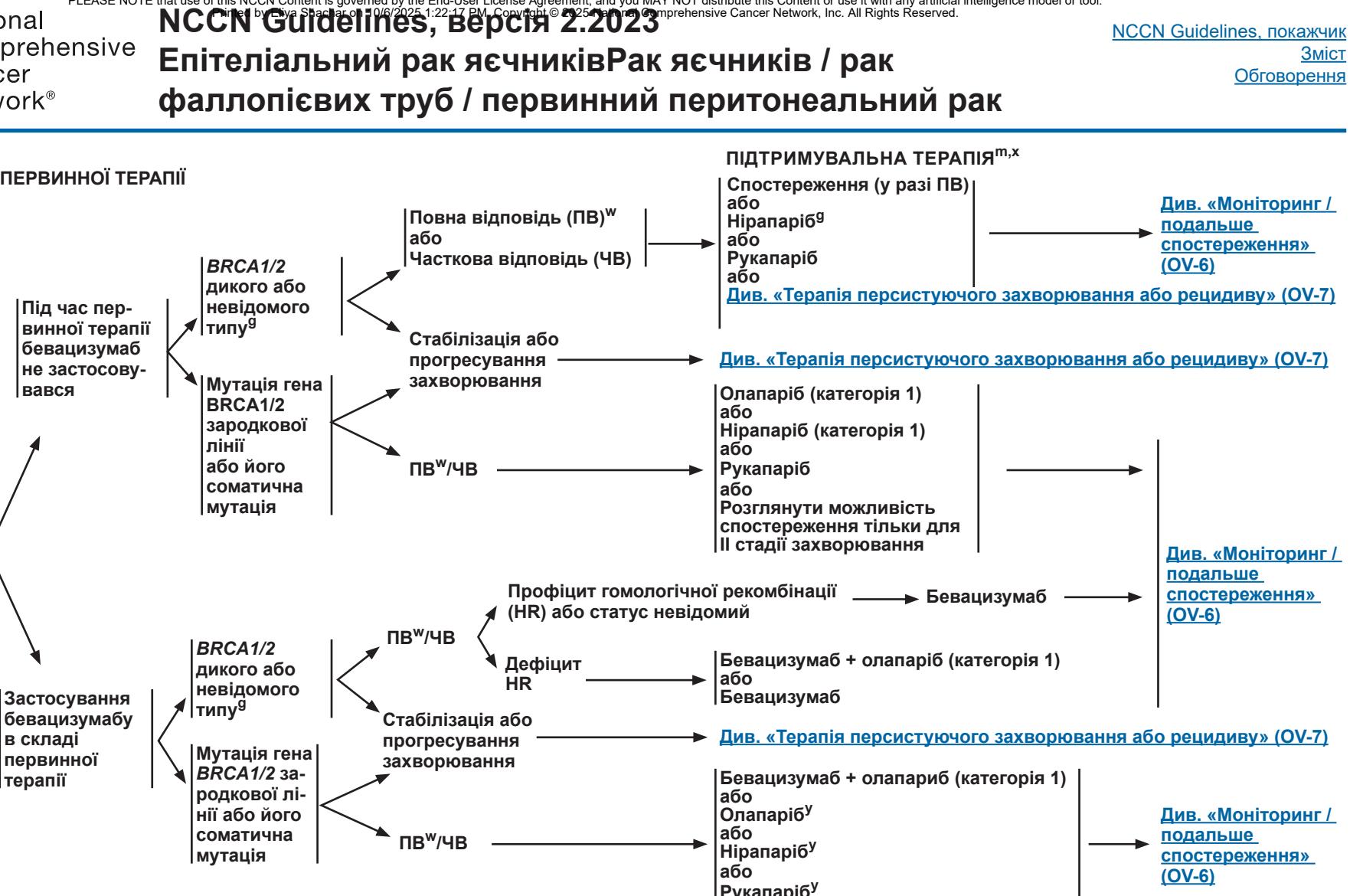
1. Кожні 1–3 цикли: фізикальний огляд; розглянуті питання про гінекологічний огляд.
2. За наявності показань: проміжний ЗАК і біохімічні аналізи.
3. Рівень CA-125 або інших онкомаркерів за клінічними показаннями перед кожним циклом хімієтерапії.
4. КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу або МРТ із контрастуванням, PET/КТ (від основи черепа до середини стегна) або PET за показаннями.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

СТАДІЇ II, III, IV<sup>v</sup>

ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯ ПЕРВИННОЇ ТЕРАПІЇ

Стадія II–IV<sup>v</sup>  
(лікування після первинної терапії)  
• Проведення візуалізаційних досліджень<sup>a</sup> за клінічними показаннями:  
• КТ, МРТ, ПЕТ/  
КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу або ПЕТ (від основи черепа до середини стегна)



<sup>a</sup> Візуалізаційне обстеження виконується з пероральним і внутрішньовенним (в/в) контрастуванням (якщо немає протипоказань), а також ректальним контрастуванням за потреби.

<sup>g</sup> Якщо мутації гена *BRCA1/2* немає, інформацію про рівень користі терапії PARPi можна отримати зі статусу щодо HRD ([див. OV-B](#)).

<sup>m</sup> [Див. «Принципи системної терапії» \(OV-C\) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» \(OV-D\).](#)

<sup>v</sup> Рекомендації щодо лікування після первинної терапії серозної карциноми II–IV стадії високого ступеня злюпкінності або ендометрійодної карциноми 2/3 ступеня; розглянуті питання щодо світлоклітинної карциноми або карциносаркоми з мутацією гена *BRCA1/2*.

<sup>w</sup> Немає переконливих доказів захворювання.

<sup>x</sup> Дані щодо підтримувальної терапії PARPi для пацієнтів зі стадією захворювання II обмежені.

<sup>y</sup> Дані щодо підтримувальної монотерапії препаратом PARPi (олапарібом, нірапарібом або рукапарібом) для пацієнтів із генеративною або соматичною мутацією гена *BRCA1/2* після терапії першої лінії бевакізумабом обмежені. Проте, із огляду на величину користі від підтримувальної терапії PARPi для інших підгруп, можна розглядати можливість застосування монотерапії препаратом класу PARPi.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

Стадії I, II,  
III та IV  
після пер-  
винного  
лікування

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Візити кожні 2–4 місяці протягом 2 років, потім кожні 3–6 місяців протягом 3 років, потім один раз на рік після 5 років
- Фізикальний огляд, включно з гінекологічним оглядом за клінічними показаннями
- КТ, МРТ, ПЕТ/КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу або ПЕТ (від основи черепа до середини стегна) за клінічними показаннями<sup>a</sup>
- ЗАК і біохімічний аналіз крові за показаннями
- CA-125<sup>z</sup> або інші онкомаркери, якщо вони були початково підвищені
- Направити на оцінку генетичного ризику, якщо це не було зроблено раніше<sup>e</sup>
- Довготривале реабілітаційне лікування ([Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування \(NCCN Guidelines for Survivorship\)](#))

РЕЦИДИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ<sup>aa</sup>

Підвищення  
рівня CA-125,  
попередня  
хімітерапія не  
проводилася  
або  
Клінічний  
рецидив,  
попередня  
хімітерапія не  
проводилася

Клінічний  
рецидив,  
попередня  
хімітерапія  
проводилася

Послідовне  
підвищення рівня  
CA-125, попередня  
хімітерапія  
проводилася

- Проведення візуалізаційних досліджень за клінічними показаннями<sup>a, bb</sup>: КТ, МРТ, ПЕТ/КТ або ПЕТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу
- Молекулярне дослідження пухлини<sup>cc</sup>, якщо не проводилося раніше

- Проведення візуалізаційних досліджень за клінічними показаннями<sup>a, bb</sup>: КТ, МРТ, ПЕТ/КТ або ПЕТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу
- Молекулярне дослідження пухлини<sup>cc</sup>, якщо не проводилося раніше

- Проведення візуалізаційних досліджень за клінічними показаннями<sup>a, bb</sup>: КТ, МРТ, ПЕТ/КТ або ПЕТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу
- Молекулярне дослідження пухлини<sup>cc</sup>, якщо не проводилося раніше

[Див. «Первинне  
лікування» \(OV-1\)](#)

[Див. «Терапія  
перsistуючого  
захворювання або  
рецидиву» \(OV-7\)](#)

Відклади лікування до  
клінічного рецидиву  
або  
Негайно розпочати  
лікування в разі  
рецидиву захворювання  
(категорія 2B)<sup>m</sup>  
або  
Клінічне дослідження

<sup>a</sup> Візуалізаційне обстеження виконується з пероральним і внутрішньовенним (в/в) контрастуванням (якщо немає протипоказань), а також ректальним контрастуванням за потреби.

<sup>e</sup> [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників і підшлункової залози \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic\) і Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: колоректальний рак \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal\).](#)

<sup>m</sup> [Див. «Принципи системної терапії» \(OV-C\) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» \(OV-D\).](#)

<sup>z</sup> С дані щодо корисності CA-125 для моніторингу раку яєчників після завершення первинної терапії. Див. документ [The Society of Gynecologic Oncology \(SGO\) position statement \(Офіційна позиція Спільноти онкогінекології\)](#) і розділ «[Обговорення](#)».

<sup>aa</sup> Розглянути питання про корекцію симптомів та оптимальний підтримувальний догляд. Див. [Рекомендації NCCN Guidelines щодо паліативного догляду \(NCCN Guidelines for Palliative Care\)](#).

Направити на оцінку необхідності паліативного догляду, якщо потрібно.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



СТАТУС ЗАХВОРЮВАННЯ<sup>e,cc,dd</sup>

ТЕРАПІЯ ПЕРСИСТУЮЧОГО ЗАХВОРЮВАННЯ АБО РЕЦИДИВУ<sup>m,ff,gg,hh</sup>

Захворювання, резистентне до препаратів платини<sup>ee</sup>  
Прогресування під час первинної, підтримувальної або протирецидивної терапії  
або  
Стабільне або перsistуюче захворювання (якщо не проводиться підтримувальна терапія)  
або  
Повна ремісія та рецидив через < 6 місяців після завершення хімітерапії

Захворювання, чутливе до препаратів платини<sup>ee</sup>  
Повна ремісія та рецидив через ≥ 6 місяців після завершення попередньої хімітерапії

Клінічне дослідження<sup>ii,jj</sup>  
та (або)  
Оптимальна симптоматична терапія ([див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо паліативного догляду](#))  
та (або)  
Протирецидивна терапія ([див. OV-C, 9 з 11](#))<sup>m,ii,kk</sup>

[Див. OV-8](#)

<sup>e</sup> [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників і підшлункової залози \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic\) і \[Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: кольоректальний рак \\(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal\\).\]\(#\)](#)

<sup>m</sup> [Див. «Принципи системної терапії» \(OV-C\) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» \(OV-D\).](#)

<sup>cc</sup> Валідоване молекулярне дослідження слід проводити в установі, схваленій CLIA, із використанням останнього доступного зразка пухлинної тканини. Рекомендується, щоб молекулярний аналіз пухлини включав приймальні дослідження для виявлення потенційної користі від таргетної терапії, яка має пухлиноспецифічну користь або користь, яка не залежить від типу пухлини, включно з категоріями пухлини за статусом BRCA1/2, HRD, MSI, MMR, МНП, FRa, RET і NTRK, якщо попереднє обстеження не включало визначення цих маркерів. Більш комплексне обстеження може бути особливо важливим у разі менш поширеніх форм раку яєчників (LCOC), для терапії яких схвалено обмежену кількість варіантів ([див. OV-B](#)).

<sup>dd</sup> Молекулярне дослідження пухлини до початку терапії перsistуючого / рецидивного захворювання, якщо це не було зроблено раніше.

<sup>ee</sup> Визначення захворювання, чутливого до препаратів платини та резистентного до препаратів платини, є неточними; під час вибору варіантів лікування слід використовувати клінічне судження та гнучкий підхід.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

<sup>ff</sup> Дані щодо первинної та підтримувальної терапії рецидивних / перsistуючих менш поширеніх форм раку яєчників (LCOC) обмежені.

<sup>gg</sup> Під час і після лікування рецидиву пацієнток слід оцінювати за показаннями за допомогою онкомаркерів і повторних візуалізаційних досліджень (використовуючи раніше застосовані методи) для документування відповіді та (або) статусу захворювання.

<sup>hh</sup> [Див. «Допоміжні паліативні хірургічні процедури» \(OV-A 4 з 4\).](#)

<sup>ii</sup> Пацієнтки, у яких спостерігається прогресування захворювання під час застосування 2 послідовних схем терапії без доказів клінічної користі, мають знижену ймовірність отримання користі від додаткової терапії. Рішення щодо пропозиції пацієнткам участі в клінічних дослідженнях, застосування ізольованої підтримувальної терапії або додаткової терапії слід ухвалювати супто індивідуально.

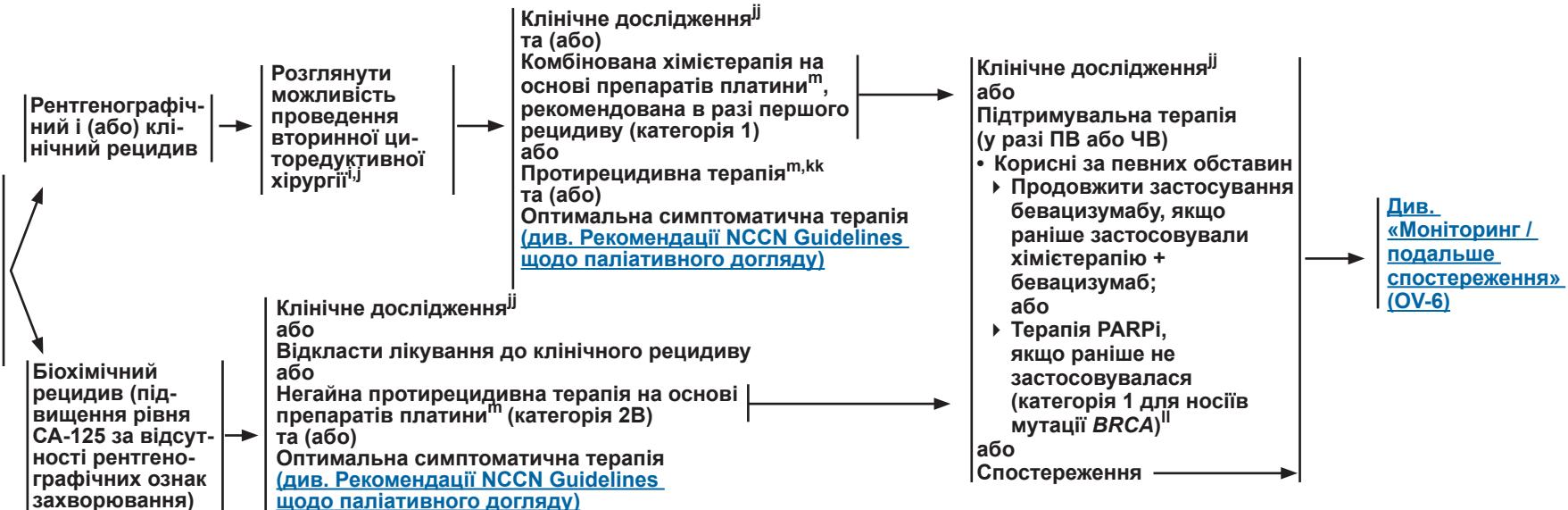
<sup>jj</sup> Слід ретельно розглянути можливість участі в клінічних дослідженнях із застосуванням новітніх препаратів.

<sup>kk</sup> Можна розглянути можливість проведення паліативної локалізованої променевої терапії (ПТ).

СТАТУС ЗАХВОРЮВАННЯ<sup>e,cc,dd</sup>

ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЧУТЛИВОГО ДО ПРЕПАРАТІВ ПЛАТИНИ<sup>m,ff,gg,hh</sup>

Захворювання,  
чутливе до  
препаратів платини<sup>ee</sup>  
Повна ремісія та  
рецидив через  
≥ 6 місяців після  
завершення  
попередньої  
хімітерапії



<sup>e</sup> Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників і підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) і Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: копректальній рак (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal).

<sup>i</sup> Див. «Принципи хірургічного лікування» (OV-A).

<sup>j</sup> Див. «Принципи патоморфологічного аналізу» (OV-B).

<sup>kk</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» (OV-D).

<sup>cc</sup> Валідоване молекулярне дослідження слід проводити в установі, схвалені CLIA, із використанням останнього доступного зразка пухлинної тканини. Рекомендується, щоб молекулярний аналіз пухлини включав принаймні дослідження для виявлення потенційної користі від таргетної терапії, яка має пухлиноспецифічну користь або користь, яка не залежить від типу пухлини, включно з категоріями пухлини за статусом BRCA1/2, HRD, MSI, MMR, МНР, FRa, RET і NTRK, якщо попереднє обстеження не включало визначення цих маркерів. Більш комплексне обстеження може бути особливо важливим у разі менш поширеніх форм раку яєчників (LCOC), для терапії яких схвалено обмежену кількість варіантів (див. OV-B).

<sup>dd</sup> Молекулярне дослідження пухлини до початку терапії перsistуючого / рецидивного захворювання, якщо це не було зроблено раніше.

<sup>ee</sup> Визначення захворювання, чутливого до препаратів платини та резистентного до препаратів платини, є неточними; під час вибору варіантів лікування слід використовувати клінічне судження та гнучкий підхід.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

<sup>ff</sup> Дані щодо первинної та підтримувальної терапії рецидивних / перsistуючих менш поширеніх форм раку яєчників (LCOC) обмежені.

<sup>gg</sup> Під час і після лікування рецидиву пацієнток слід оцінювати за показаннями за допомогою онкомаркерів і повторних візуалізаційних досліджень (використовуючи раніше застосовані методи) для документування відповіді та (або) статусу захворювання.

<sup>hh</sup> Див. «Допоміжні паліативні хірургічні процедури» (OV-A 4 з 4).

<sup>jj</sup> Слід ретельно розглянути можливість участі в клінічних дослідженнях із застосуванням новітніх препаратів.

<sup>kk</sup> Можна розглянути можливість проведення паліативної локалізованої променевої терапії (ПТ).

<sup>ll</sup> Варіанти PARPi включають нірапаріб, олапаріб або токапаріб. Для пацієнток із захворюванням, чутливим до препаратів платини, які завершили дві або більше ліній терапії на основі препаратів платини. Олапаріб можна застосовувати незалежно від статусу BRCA (перевага надається пацієнткам із мутацією гена BRCA). Нірапаріб призначають лише пацієнткам зі шкідливою мутацією або підозрою на шкідливу генеративну мутацію гена BRCA. Рукапаріб призначають лише пацієнткам зі шкідливою мутацією або підозрою на шкідливу мутацію гена BRCA. Слід з обережністю застосовувати підтримувальну терапію препаратами PARPi тривалістю понад 24 місяців. Дані щодо застосування підтримувальної терапії PARPi у пацієнток, які раніше отримували препарат класу PARPi або після протирецидивної терапії бевацизумабом, обмежені. Комбінація бевацизумаб / PARPi наразі не рекомендується для підтримувальної терапії після проведення протирецидивної терапії.

ДІАГНОСТИКА<sup>a,b</sup>

**Карциносаркома**  
(злоякісні змішані Мюллерівські пухлини яєчників  
[malignant mixed Müllerian tumor, MMMT]) → [Див. LCOC-2](#)

**Світлоклітинна карцинома яєчника** → [Див. LCOC-3](#)

**Муцинозна карцинома яєчника** → [Див. LCOC-4](#)

**Ендометрійдна карцинома 1-го ступеня** → [Див. LCOC-5](#)

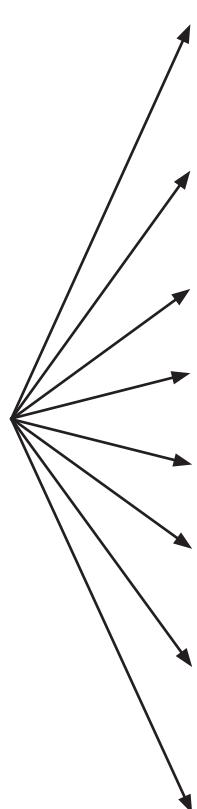
**Серозна карцинома низького ступеня злоякісності** → [Див. LCOC-6](#)

**Граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злоякісним потенціалом [low malignant potential, LMP])** → [Див. LCOC-8 – LCOC-10](#)

**Злоякісні пухлини строми статевого тяжа** → [Див. LCOC-11](#)

**Злоякісні герміногенні пухлини** → [Див. LCOC-12](#)

**Операція<sup>c,d</sup> та гістологічна діагностика<sup>b,e</sup>**



<sup>a</sup> [Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» \(OV-E\).](#)

<sup>b</sup> Зважаючи на появу нових методів лікування менш поширеніх форм раку яєчників (LCOC), важливо визначити потенційні шляхи лікування рідкісних видів раку, що може бути корисним для набору пацієнтів у клінічні дослідження. Можна розглянути питання про проведення молекулярного дослідження пухлини, якщо воно не було зроблено раніше, оскільки це може допомогти у підборі лікування. Дані щодо цих видів раку обмежені, зважаючи на те, що вони рідко зустрічаються, тож буде складно отримати проспективні дані. Найкращим підходом до терапії таких рідкісних пухлин може бути індивідуалізоване лікування. [Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.]

<sup>c</sup> [Див. «Принципи хірургічного лікування».](#)

<sup>d</sup> [Див. «Принципи патоморфологічного аналізу» \(OV-B\).](#)

<sup>e</sup> Зазвичай LCOC діагностують після хірургічного втручання. [Див. «Обстеження» \(OV-1\).](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ<sup>f</sup>

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Карциносаркома (МММТ)  
яєчника<sup>g,h,i</sup>

В/в паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні (рекомендовано)<sup>g</sup>  
або  
Інша системна терапія  
• Стадія I ([див. OV-C, 5 з 11](#))  
• Стадія II–IV ([див. OV-C, 6 з 11](#))

Стадія I

Стадія II–IV

За наявності підтвердженої мутації гена BRCA1/2 слід розглянути можливість підтримувальної терапії (лікування після первинної терапії) ([див. OV-5](#))

Моніторинг / подальше спостереження (включно з дослідженням пухлини) і Протирецидивна терапія ([див. OV-6](#))

<sup>a</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>f</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» (OV-D).

<sup>g</sup> Доцільно розглянути можливість хірургічного стадіювання та резекції вогнищ залишкової хвороби, якщо це не було зроблено раніше ([див. OV-3](#)).

<sup>h</sup> Доцільно розглянути можливість дослідження на мутації генів зародкової лінії та соматичні мутації, якщо це не було зроблено раніше ([див. OV-B](#)).

<sup>i</sup> Основою для проведення підтримувальної терапії є статус мутацій гена BRCA1/2 зародкової лінії та його соматичних мутацій. Якщо мутації гена BRCA1/2 немає, інформацію про рівень користі терапії PARPi можна отримати зі статусу щодо HRD.

<sup>j</sup> Дані щодо первинної та підтримувальної терапії рецидивних / перsistуючих менш поширеных форм раку яєчників (LCOC) обмежені.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

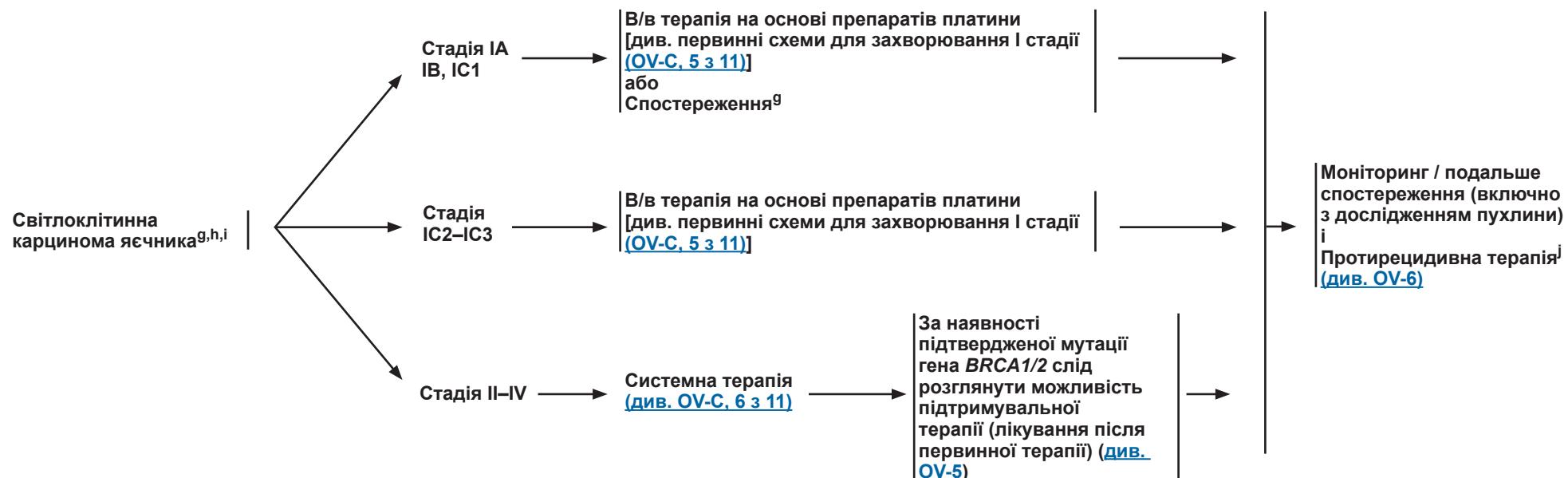
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ<sup>f</sup>

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ



<sup>a</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>f</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» (OV-D).

<sup>g</sup> Доцільно розгляднути можливість хірургічного стадіювання та резекції вогнищ залишкової хвороби, якщо це не було зроблено раніше (див. OV-3).

<sup>h</sup> Доцільно розгляднути можливість дослідження на мутації генів зародкової лінії та соматичні мутації, якщо це не було зроблено раніше (див. OV-B).

<sup>i</sup> Основою для проведення підтримувальної терапії є статус мутацій гена *BRCA1/2* зародкової лінії та його соматичних мутацій. Якщо мутації гена *BRCA1/2* немає, інформацію про рівень користі терапії PARPi можна отримати зі статусу щодо HRD.

<sup>j</sup> Дані щодо первинної та підтримувальної терапії рецидивних / перsistуючих менш поширеных форм раку яєчників (LCOC) обмежені.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

ДОДАТКОВЕ ОБСТЕЖЕННЯ

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ<sup>f</sup>

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Муцинозна карцинома  
яєчника<sup>g,h</sup>

Якщо це не було виконано  
раніше...  
• Обстеження ШКТ<sup>k</sup>  
• Карциноембріональний  
антиген (CEA)  
• CA 19-9

Стадія IA–IB → Спостереження<sup>g</sup>

Стадія IC → Спостереження<sup>g</sup>  
або  
Системна терапія ([див. OV-C, 5 з 11](#))<sup>f</sup>

Стадія II–IV → Системна терапія ([див. OV-C, 6 з 11](#))<sup>f</sup>

Гранична → [Див. LCOC-8](#)

Моніторинг /  
подальше  
спостереження  
(включно з  
дослідженням  
пухлини)  
i  
Протирецидивна  
терапія<sup>j</sup>  
([див. OV-6](#))

<sup>a</sup> [Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» \(OV-E\).](#)

<sup>f</sup> [Див. «Принципи системної терапії» \(OV-C\) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» \(OV-D\).](#)

<sup>g</sup> Доцільно розглянути можливість хірургічного стадіювання та резекції вогнищ запищкової хвороби, якщо це не було зроблено раніше ([див. OV-3](#)).

<sup>h</sup> Доцільно розглянути можливість дослідження на мутації генів зародкової лінії та соматичні мутації, якщо це не було зроблено раніше ([див. OV-B](#)).

<sup>j</sup> Дані щодо первинної та підтримувальної терапії рецидивних / перsistуючих менш поширених форм раку яєчників (LCOC) обмежені.

<sup>k</sup> Розглянути можливість проведення додаткових обстежень, включно з ендоскопічною оцінкою верхнього та нижнього відділів шлунково-кишкового тракту, щоб полегшити диференційну діагностику метастатичних злоякісних новоутворень ШКТ та первинного муцинозного раку яєчників.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

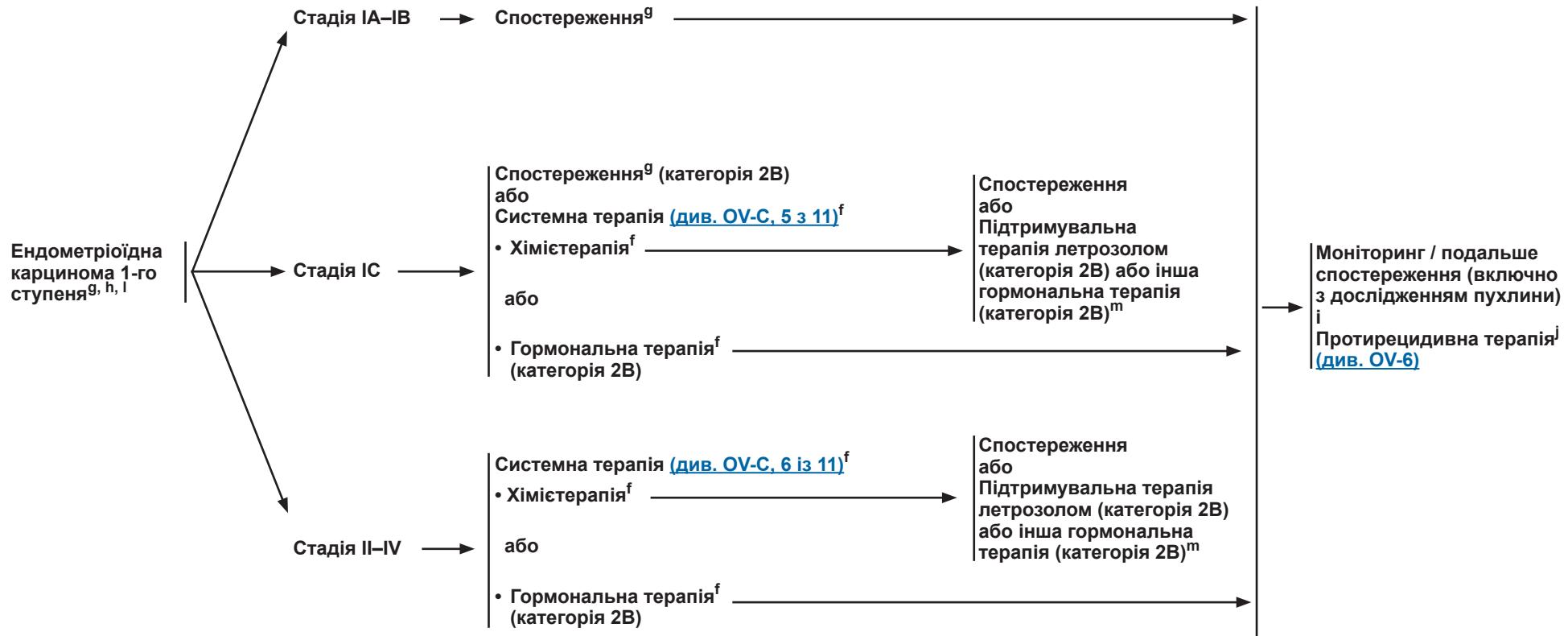
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ



<sup>a</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>f</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» (OV-D).

<sup>g</sup> Доцільно розглянути можливість хірургічного стадіювання та резекції вогнищ залишкової хвороби, якщо це не було зроблено раніше (див. OV-3).

<sup>h</sup> Доцільно розглянути можливість дослідження на мутації генів зародкової лінії та соматичні мутації, якщо це не було зроблено раніше (див. OV-B).

<sup>i</sup> Дані щодо первинної та підтримувальної терапії рецидивних / перsistуючих менш поширених форм раку яєчників (LCOC) обмежені.

<sup>j</sup> Дослідження MSI/MMR рекомендується проводити всім пацієнткам з ендометрійдною карциномою.

<sup>m</sup> Інші варіанти гормональної терапії включають: інгібтори ароматази (наприклад анастрозол, екземестан), лейпроліду ацетат і тамоксифен.

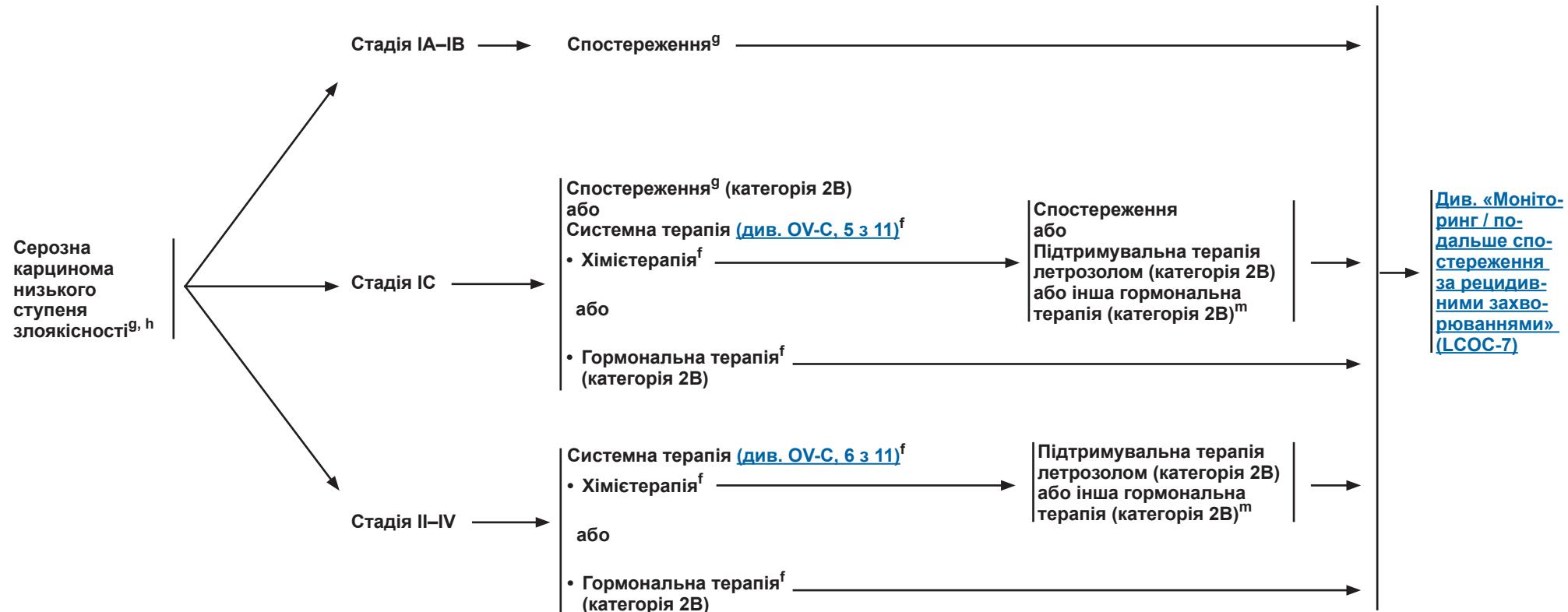
Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ



<sup>a</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>f</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» (OV-D).

<sup>g</sup> Доцільно розглянути можливість хірургичного стадіювання та резекції вогнищ залишкової хвороби, якщо це не було зроблено раніше ([див. OV-3](#)).

<sup>h</sup> Доцільно розглянути можливість дослідження на мутації генів зародкової лінії та соматичної мутації, якщо це не було зроблено раніше ([див. OV-B](#)).

<sup>m</sup> Інші варіанти гормональної терапії включають: інгібітори ароматази (наприклад анастрозол, екземестан), лейпропліду ацетат і тамоксифен.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА РЕЦИДИВОМ

ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ<sup>†</sup>

- Візити кожні 2–4 місяці протягом 2 років, потім кожні 3–6 місяців протягом 3 років, потім один раз на рік після 5 років
- Фізикальний огляд, включно з гінекологічним оглядом за клінічними показаннями
- Молекулярне дослідження пухлини, якщо не проводилося раніше<sup>n</sup>
- КТ, МРТ, ПЕТ/КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу або ПЕТ (від основи черепа до середини стегна) за клінічними показаннями<sup>o</sup>
- ЗАК і біохімічний аналіз крові за показаннями
- CA-125<sup>p</sup> або інші онкомаркери, якщо вони були початково підвищені
- Направити на оцінку генетичного ризику, якщо це не було зроблено раніше<sup>q</sup>
- Довготривале реабілітаційне лікування ([Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування \(NCCN Guidelines for Survivorship\)](#))



- Клінічне дослідження  
або  
Траметиніб<sup>f</sup>  
або  
Бініметиніб (категорія 2B)<sup>f</sup>  
або  
Дабрафеніб + траметиніб (у разі BRAF V600E-позитивних пухлин)<sup>f</sup>  
або  
Гормональна терапія<sup>t</sup>  
або  
Хімістерапія (якщо раніше не застосувалася), [див. OV-C \(6 з 11\)](#)  
або  
Інша системна терапія<sup>f,u</sup>
  - Інформацію про захворювання, чутливе до препаратів платини, [див. OV-C \(8 з 11\)](#)
  - Інформацію про захворювання, резистентне до препаратів платини, [див. OV-C \(9 з 11\)](#)або  
Спостереження

<sup>f</sup> [Див. «Принципи системної терапії» \(OV-C\) і «Лікування реакцій на лікарські засоби» \(OV-D\).](#)

<sup>n</sup> Валідоване молекулярне дослідження слід проводити в установі, схвалений CLIA, із використанням останнього доступного зразка пухлинної тканини. Рекомендується, щоб молекулярний аналіз пухлини включав принаймні дослідження для виявлення потенційної користі від таргетної терапії, яка має пухлиноспецифічну користь або користь, яка не залежить від типу пухлини, включно з категоріями пухлини за статусом BRCA1/2, HRD, MSI, MMR, НМР, FRa, RET і NTRK, якщо попереднє обстеження не включало визначення цих маркерів. Більш комплексне обстеження може бути особливо важливим у разі менш поширених форм раку яєчників (LCOC), для терапії яких схвалено обмежену кількість варіантів ([див. OV-B](#)).

<sup>o</sup> Візуалізаційне обстеження виконується з пероральним і внутрішньовенним (в/в) контрастуванням (якщо немає протипоказань), а також ректальним контрастуванням за потреби.

<sup>p</sup> С дані щодо корисності CA-125 для моніторингу раку яєчників після завершення первинної терапії. Див. документ [The Society of Gynecologic Oncology \(SGO\) position statement \(Офіційна позиція Спільноти онкогінекології\)](#) і розділ [«Обговорення»](#).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

<sup>q</sup> [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників і підшлункової залози \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic\) і Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: колоректальний рак \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal\).](#)

<sup>r</sup> Немає стандартної послідовності застосування препаратів у разі рецидивів захворювання. Слід враховувати попередню терапію, тяжкість захворювання, відносну ефективність і профіль відносної токсичності.

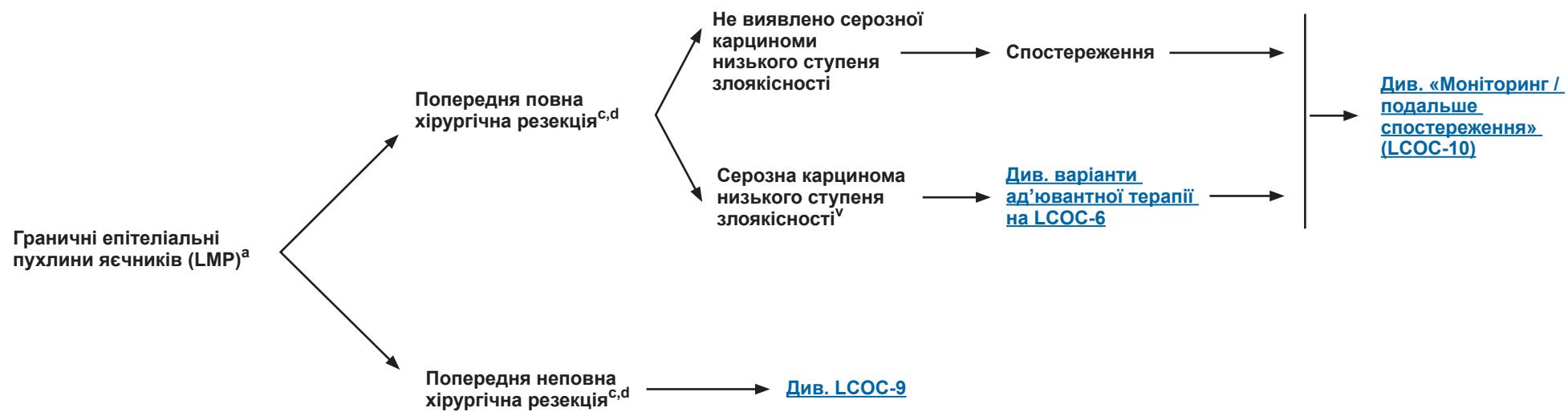
<sup>s</sup> Розглянуту можливість проведення вторинної циторедукції в пацієнток із тривалим періодом без ознак захворювання, ізольованими новоутвореннями, а не дифузним карциноматозом, виявленим під час візуалізаційного дослідження, і (або) непрохідністю кишечнику.

<sup>t</sup> Рекомендовано застосовувати інгібітор ароматази (тобто летrozол, анастрозол, екземестан), якщо він не застосовувався раніше. Якщо інгібітор ароматази призначався раніше, рекомендується застосовувати фулвестрант, тамоксифен або лейптроліду ацетат.

<sup>u</sup> Дані щодо підтримувальної терапії рецидивних / резистентних менш поширеных форм раку яєчників (LCOC) обмежені. Варіанти підтримувальної терапії після лікування на основі препаратів платини та критерії відбору пацієнток [див. на сторінці OV-8](#).

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ<sup>w</sup>



<sup>a</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>c</sup> Див. «Принципи хірургічного лікування».

<sup>d</sup> «Принципи патоморфологічного аналізу» (OV-B).

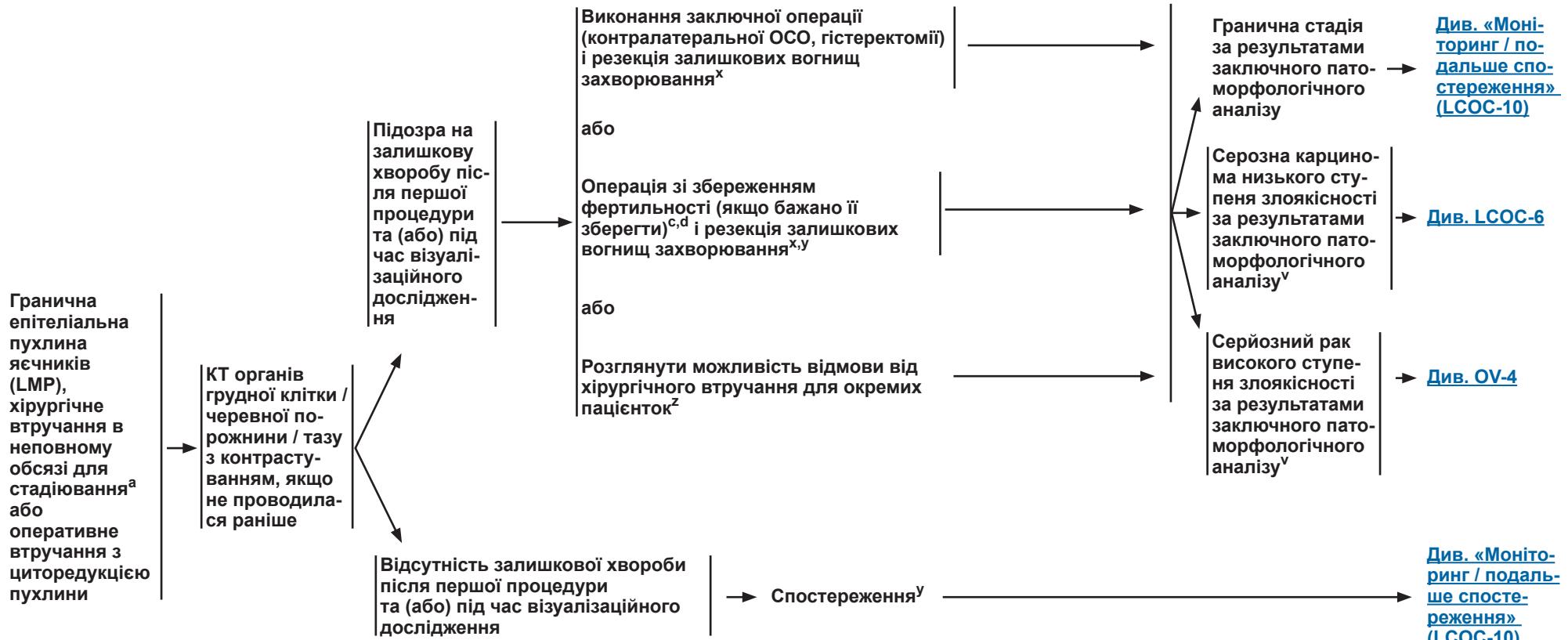
<sup>v</sup> Хімітерапія (в/в або внутрішньоочеревинно (в/о)) не виявила позитивного ефекту в разі граничних епітеліальних пухлин яєчників (LMP).

<sup>w</sup> Стандартна рекомендація включає огляд пацієнтки онкогінекологом.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ<sup>w</sup>



<sup>a</sup> [Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» \(OV-E\).](#)

<sup>c</sup> [Див. «Принципи хірургічного лікування».](#)

<sup>d</sup> [«Принципи патоморфологічного аналізу» \(OV-B\).](#)

<sup>v</sup> Хімітерапія (в/або внутрішньоочеревинно (в/о)) не виявила позитивного ефекту в разі граничних епітеліальних пухлин яєчників (LMP).

<sup>w</sup> Стандартна рекомендація включає огляд пацієнтки онкогінекологом.

<sup>x</sup> У разі патоморфологічно підтверджених граничних епітеліальних пухлин яєчників оцінка лімфатичних вузлів може розглядатися в кожному конкретному випадку окремо.

<sup>y</sup> У пацієнток, які перенесли ОСО, розглянути питання про заключну операцію (наприклад, контрапатеральну ОСО, гістеректомію) після завершення репродуктивної функції (категорія 2B).

<sup>z</sup> Якщо пацієнта не відповідає критерію за станом здоров'я або для пацієнток із нерезектабельними залишковими вогнищами захворюваннями.

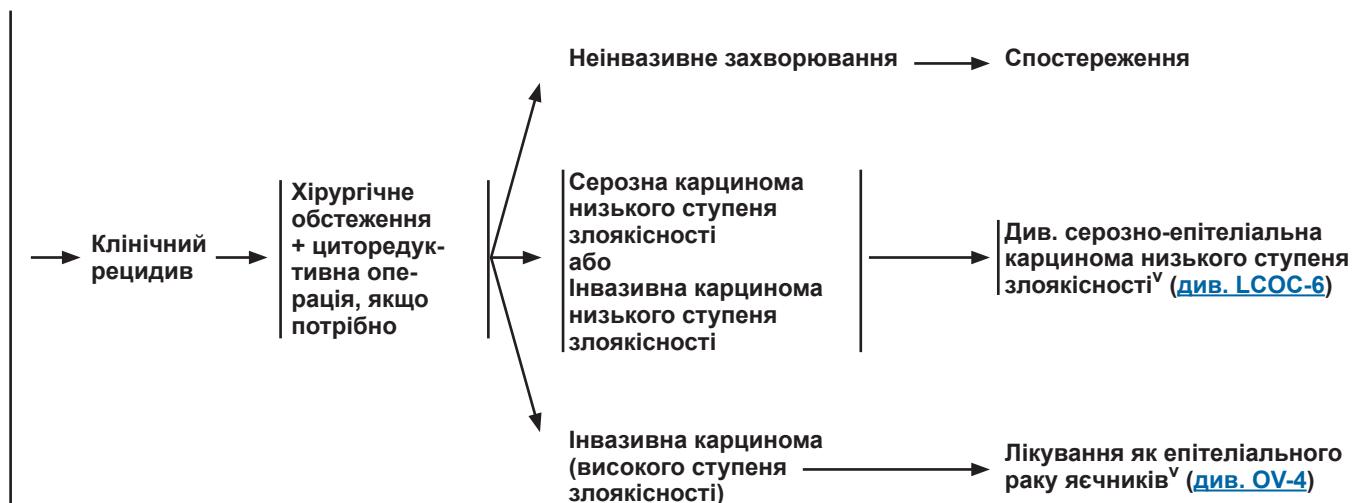
Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ

РЕЦИДИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ

- Візити один раз на 3–6 місяців протягом періоду тривалістю до 5 років, потім — один раз на рік
- Фізикальний огляд, включно з гінекологічним оглядом за клінічними показаннями
- CA-125<sup>aa</sup> або інші онкомаркери під час кожного візиту, якщо вони були початково підвищені
- ЗАК, біохімічний аналіз крові за показаннями
- Проведення візуалізаційних досліджень<sup>o</sup> за клінічними показаннями: КТ, МРТ, ПЕТ/КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу або ПЕТ (від основи черепа до середини стегна)
- УЗД за показаннями в пацієнток, яким було виконано операцію зі збереженням фертильності



<sup>o</sup> Візуалізаційне обстеження виконується з пероральним і внутрішньовенним (в/в) контрастуванням (якщо немає протипоказань), а також ректальним контрастуванням за потреби.

<sup>v</sup> Хімітерапія (в/в або внутрішньочеревинно (в/о)) не виявила позитивного ефекту в разі граничних епітеліальних пухлин яєчників (LMP).

<sup>aa</sup> Є дані щодо корисності CA-125 для моніторингу раку яєчників після завершення первинної терапії. Див. документ [The Society of Gynecologic Oncology \(SGO\) position statement \(Офіційна позиція Спільноти онкогінекології\)](#) і розділ [«Обговорення»](#).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

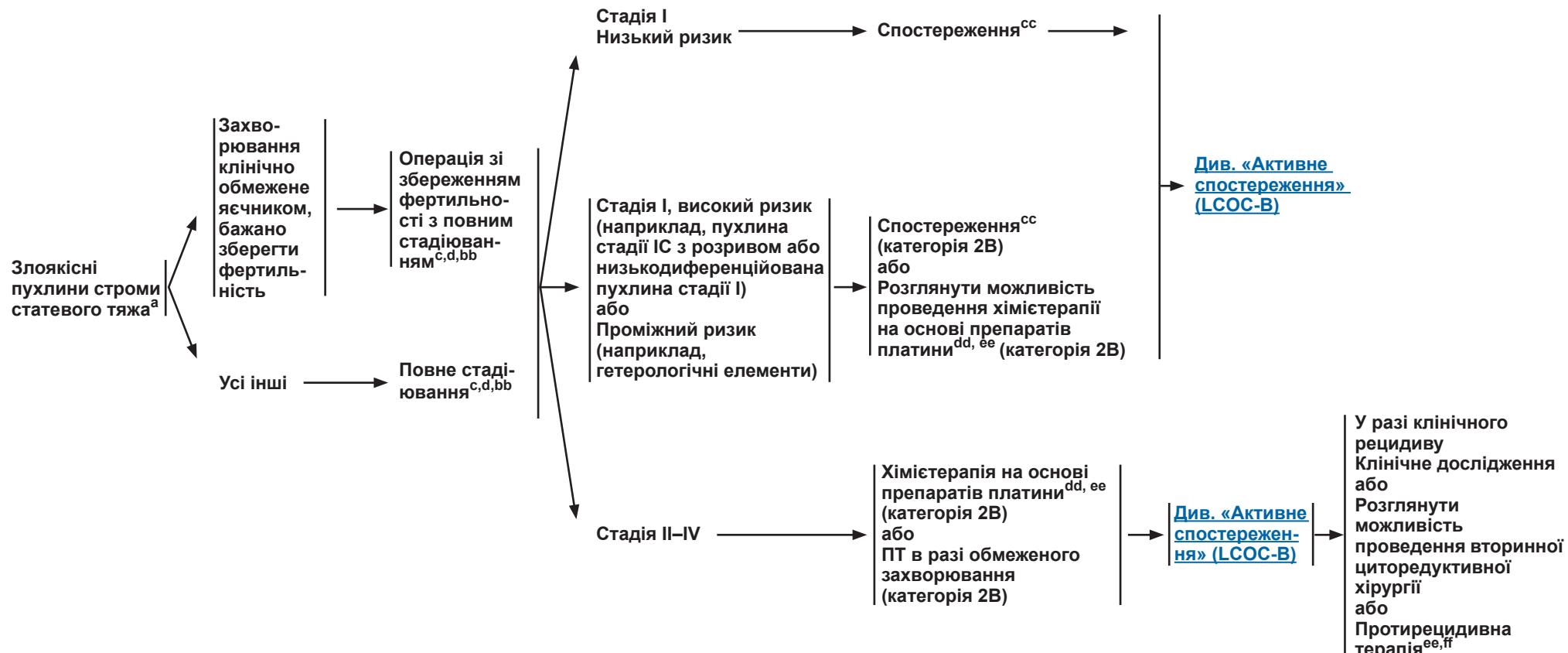
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ /  
ДІАГНОСТИКА

АД'ЮВАНТНА  
ТЕРАПІЯ

ПРОТИРЕЦИДИВНА  
ТЕРАПІЯ



<sup>a</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>b</sup> Див. «Принципи хірургічного лікування».

<sup>c</sup> «Принципи патоморфологічного аналізу» (OV-B).

<sup>bb</sup> Лімфаденектомію можна не проводити.

<sup>cc</sup> У разі гранульозоклітинних пухлин можна моніторувати рівень інгібіну.

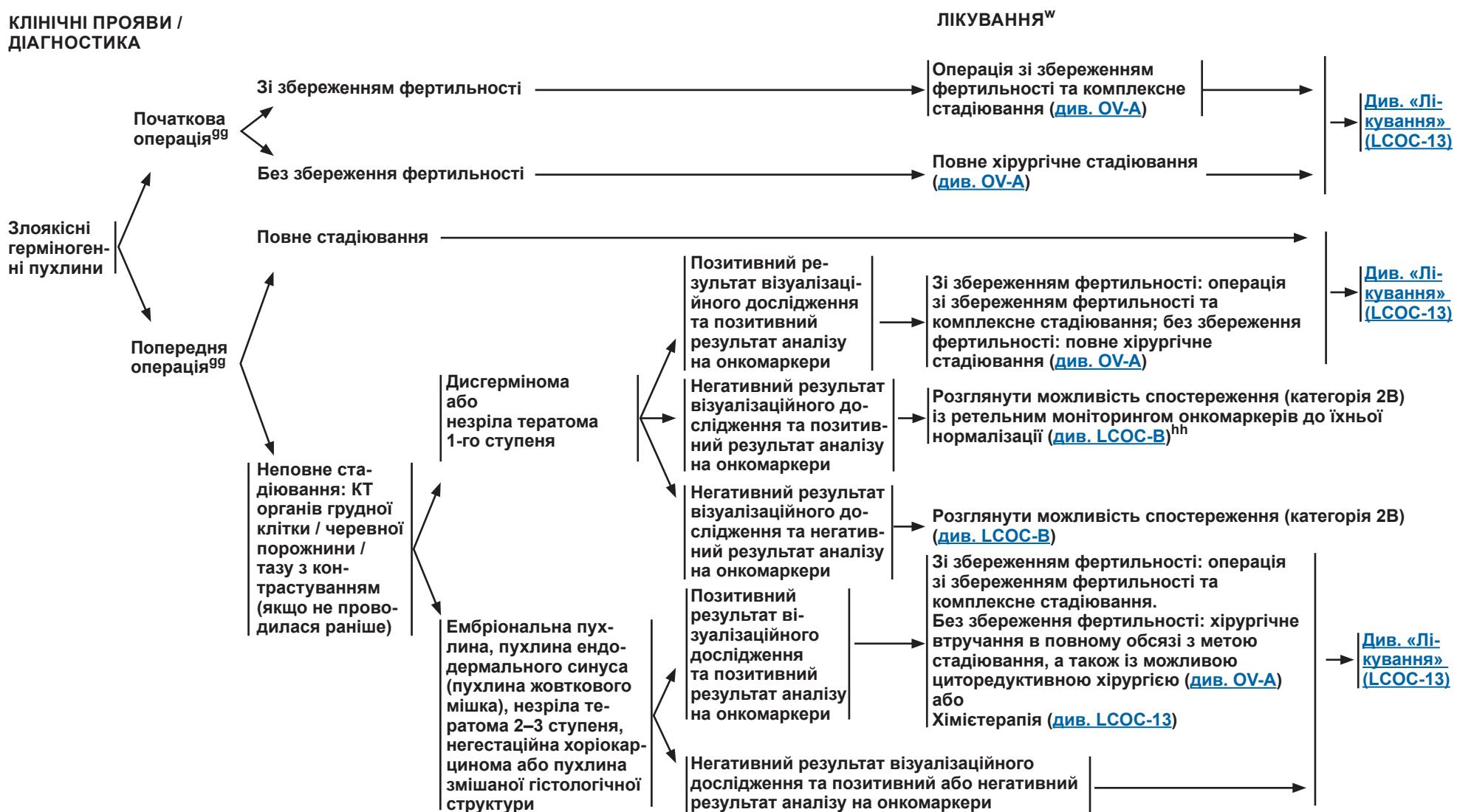
<sup>dd</sup> Прийнятними варіантами є паклітаксел / карбоплатин (пріоритетний варіант), ЕР (етопозид, цисплатин) або ВЕР (блеоміцин, етопозид, цисплатин) (категорія 2B).

<sup>ee</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і див. «Схеми системної терапії злоякісних герміногенних пухлин / пухлин строми статевого тяжа» (LCOC-A).

<sup>ff</sup> Можна розглянути можливість проведення паліативної локалізованої ПТ.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ /  
ДІАГНОСТИКА



<sup>w</sup> Стандартна рекомендація включає огляд пацієнтки онкогінекологом.

<sup>gg</sup> Хірургічні принципи для пацієнток дитячого / молодого віку можуть відрізнятися від принципів для дорослих пацієнток. Див. «Принципи хірургічного лікування» (OV-A).

<sup>hh</sup> Повторте візуалізаційне дослідження, якщо плато онкомаркерів на значному аномальному рівні або підвищується. Якщо результат візуалізаційного дослідження позитивний, дотримуйтесь наведених вище рекомендацій щодо позитивного результату візуалізаційного дослідження та позитивного результату аналізу на онкомаркери.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА  
ДІАГНОСТИКА<sup>a</sup>

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ

МОНІТОРИНГ / ПОДАЛЬШЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ

ТЕРАПІЯ ПЕРСИСТУЮЧОГО  
ЗАХВОРЮВАННЯ / РЕЦІДИВУ<sup>ff</sup>

Дисгермінома  
I стадії<sup>ii</sup> або  
незріла тератома  
I стадії,  
1-го ступеня<sup>ii</sup>

Спостереження  
[Див. «Активне спостереження» \(LCOC-B\)](#)

Ембріональна  
пухлина  
будь-якої стадії<sup>ii</sup>  
або  
Пухлина  
ендодермального  
синуса будь-якої  
стадії (пухлина  
жовткового мішка)<sup>ii</sup>  
або  
Дисгермінома  
II–IV стадії  
або  
Незріла тератома  
I стадії, 2-го або  
3-го ступенів або  
II–IV стадії  
або  
Негестаційна  
хоріокарцинома  
будь-якої стадії

Хімістерапія<sup>jj</sup>

Проведення  
візуалізаці-  
йних дослі-  
дження за  
клінічними  
показаннями:  
КТ, МРТ, ПЕТ/  
КТ органів  
грудної кліт-  
ки / черевної  
порожнини /  
тазу або ПЕТ  
(від основи  
черепа до  
середини  
стегна)

Повна  
клінічна  
відповідь

Залишкова  
пухлина під  
час рентгено-  
графічного  
дослідження;  
маркери в ме-  
жах норм<sup>kk</sup>

Стабільно  
підвищенні маркери<sup>kk</sup>  
з визначеною  
залишковою  
хворобою

Спостереження  
[\(див. LCOC-B\)](#)

Розглянути  
можливість  
хірургічної  
резекції  
або  
Спостережен-  
ня  
[\[Див. «Ак-  
тивне спо-  
стера-  
ження»  
\(LCOC-B\)\]](#)

TIP (паклітаксел / іфосфамід / цисплатин)  
або  
Високодозова хімістерапія<sup>ll</sup> + ТГК (настійно  
рекомендується направлення до центру  
високоспеціалізованої медичної допомоги для отримання  
лікування за потенційно радикальною схемою)

Відхилення  
маркерів  
від норми,  
встановле-  
ний реци-  
див захво-  
рювання

Некротич-  
на тканина

Доброякіс-  
на тератома

Залишкова  
злоякісність

Розглянути можливість  
проведення додаткової  
хімістерапії<sup>ee</sup>  
або  
Високодозова  
хімістерапія<sup>ll</sup> +  
трансплантація  
гемопоетичних клітин  
(ТГК) (категорія 2B)

КТ органів грудної  
клітки / черевної  
порожнини / тазу<sup>o</sup> або  
МРТ за клінічними  
показаннями

Розглянути можливість  
проведення додаткової  
хімістерапії на основі  
препаратів платини<sup>ee</sup>  
 протягом 2 циклів

Повна  
клінічна  
відповідь

Неповна  
клінічна  
відповідь

[Див.  
LCOC-A](#)

[Див. «Активне  
спостережен-  
ня» \(LCOC-B\)](#)

<sup>a</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>o</sup> Візуалізаційне обстеження виконується з пероральним і внутрішньовенним (в/в) контрастуванням (якщо немає протипоказань), а також ректальним контрастируванням за потреби.

<sup>ee</sup> Див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і див. «Схеми системної терапії злоякісних герміногенних пухлин / пухлин строми статевого тяжа» (LCOC-A).

<sup>ff</sup> Можна розглянути можливість проведення паліативної локалізованої ПТ.

<sup>jj</sup> Можна розглядати спостереження або хімістерапію як варіанти лікування в пацієнток дитячого / підліткового віку з такими клінічними проявами: дисгермінома IA, IB стадії; незріла тератома IA стадії 1-го ступеня; ембріональні карциноми IA стадії або пухлини жовткового мішка IA стадії. Тривають дослідження з оцінки спостереження за чистими незрілими тератомами IA та IB стадії 2/3 ступеня (можуть містити мікроскопічні вогнища пухлини жовткового мішка), пухлиною жовткового мішка, ембріональною карциномою та хоріокарциномою (чистою або змішаною) у дорослих пацієнток.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

<sup>ll</sup> Див. «Схеми первинної системної терапії злоякісних герміногенних пухлин (LCOC-A).»

<sup>kk</sup> Інформацію про маркери див. на сторінці OV-1.

<sup>ee</sup> Схеми високодозової хімістерапії відрізняються в різних установах. У деяких пацієнток потенційно радикальною є ТГК. Пацієнток із потенційно виліковним рецидивним захворюванням герміногенних клітин слід направляти до закладу високоспеціалізованої медичної допомоги для консультації з приводу ТГК та проведення потенційно радикальної терапії.

СХЕМИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>a</sup>  
ЗЛОЯКІСНІ ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ / ПУХЛИНИ СТРОМИ СТАТЕВОГО ТЯЖА

ЗЛОЯКІСНІ ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ<sup>a,b,c</sup>

Первинна  
терапія

**Пріоритетні схеми**

- ВЕР (блеоміцин, етопозид, цисплатин)<sup>d</sup>
  - ▶ Блеоміцин 30 ОД в/в на тиждень плюс етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в щоденно в 1–5-й дні плюс цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в щоденно в 1–5-й дні; повторювати кожен 21 день протягом 3 циклів у разі низького ризику (категорія 2B) або 4 циклів у разі високого ризику.

**Інші рекомендовані схеми**

- Немає

**Корисні за певних обставин**

- Етопозид/карбоплатин<sup>a</sup> (для деяких пацієнтів, що перенесли резекцію дистерміноми IV–III стадії, для яких мінімізація токсичності має вирішальне значення)
- ▶ Карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день плюс етопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й, 2-й і 3-й дні кожні 28 днів протягом 3 циклів.

Протиреци-  
тивна терапія

**Пріоритетні схеми**

(Потенційно радикальне лікування)

- Високодозова хіміетерапія<sup>b</sup>
- TIP (паклітаксел, іфосфамід, цисплатин)

**Інші рекомендовані схеми**

(Лише для паліативної терапії)

- Етопозид / цисплатин (EP), якщо раніше не застосовувалися
- Доцетаксел
- Доцетаксел / карбоплатин
- Етопозид (перорально)
- Етопозид / іфосфамід / цисплатин (VIP)
- Гемцитабін / паклітаксел / оксаліплатин

- Гемцитабін / оксаліплатин
- Паклітаксел
- Паклітаксел / карбоплатин
- Паклітаксел / гемцитабін
- Паклітаксел / іфосфамід
- Пембролізумаб (у разі високої мікросателітної нестабільності (microsatellite instability-high, MSI-H) / дефіциті системи репарації неспарених основ (mismatch repair deficient, dMMR) або високому мутаційному навантаженню пухлини (MNPI-B))

- VeIP (вінblastин, іфосфамід, цисплатин)
- VAC (вінкристин, дактиноміцин, циклофосфамід)
- Підтримувальна терапія (див. [NCCN Guidelines щодо підтримувальної терапії](#))

ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ СТРОМИ СТАТЕВОГО ТЯЖА<sup>a, c</sup>

Первинна  
терапія

**Пріоритетні схеми**

- Паклітаксел / карбоплатин

**Інші рекомендовані схеми**

- Етопозид / цисплатин (EP)

**Корисні за певних обставин**

- ВЕР (категорія 2B)<sup>d</sup>

Протиреци-  
тивна терапія

**Пріоритетні схеми**

- Паклітаксел / карбоплатин

**Інші рекомендовані схеми**

- EP, якщо раніше не застосовувалися
- Паклітаксел / іфосфамід
- Доцетаксел
- Паклітаксел
- Лише підтримувальна терапія (див. [NCCN Guidelines щодо підтримувальної терапії](#))
- Таргетна терапія Бевацизумаб<sup>e</sup> (монотерапія)

**Корисні за певних обставин**

- Інгібтори aromatази (тобто анастрозол, екземестан, летrozол)
- Лейкопріду ацетат (у разі гранульозоклітинних пухлин)
- Тамоксифен
- ВЕР (категорія 2B)<sup>d</sup>, якщо раніше не застосовувалися
- VAC (категорія 2B)

<sup>a</sup> Для довідки див. «Принципи системної терапії» (OV-C) і див. «Обговорення».

<sup>b</sup> Схеми високодозової хіміетерапії відрізняються в різних установах. У деяких пацієнтів потенційно радикальною є ТГК. Пацієнтік із потенційно виліковним рецидивним захворюванням герміногенних клітин слід направляти до закладу високоспеціалізованої медичної допомоги для консультації з приводу ТГК та проведення потенційно радикальної терапії.

<sup>c</sup> Див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» (OV-E).

<sup>d</sup> Під час розгляду питання про застосування блеоміцину рекомендується проведення дослідження функції зовнішнього дихання.

<sup>e</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

АКТИВНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ  
ЗЛОЯКІСНІ ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ / ПУХЛИНИ СТРОМИ СТАТЕВОГО ТЯЖА

Злоякісні герміногенні пухлини

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Роки 4–5	Після 5 років
<b>Дисгермінома</b>					
Фізикальний огляд і сироваткові онкомаркери <sup>a</sup>	Один раз на 2–3 місяці	Один раз на 3–4 місяці	Один раз на 6 місяців	Один раз на 6 місяців	Один раз на рік
Рентгенографічне дослідження	КТ органів черевної порожнини / тазу (один раз на 3–4 місяці)	КТ органів черевної порожнини / тазу (один раз на 6 місяців)	КТ органів черевної порожнини / тазу (один раз на рік)	КТ органів черевної порожнини / тазу (один раз на рік)	За клінічними показаннями
<b>Пухлина, що не є дисгерміномою</b>					
Фізикальний огляд і сироваткові онкомаркери <sup>a</sup>	Один раз на 2 місяці	Один раз на 2 місяці	Один раз на 4–6 місяців	Один раз на 6 місяців	Один раз на рік
Рентгенографічне дослідження	КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу (один раз на 3–4 місяці)	КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу (один раз на 4–6 місяців)	КТ органів черевної порожнини / тазу (один раз на 6–12 місяців)	КТ органів черевної порожнини / тазу (один раз на 6–12 місяців)	За клінічними показаннями

Злоякісні пухлини строми статевого тяжа<sup>c</sup>

	0–2 роки	Після 2 років
Фізикальний огляд	За клінічними показаннями залежно від стадії (тобто 6–12 місяців, якщо хвороба на ранній стадії, низький ризик; 4–6 місяців, якщо захворювання з високим ризиком)	За клінічними показаннями залежно від стадії (тобто 6–12 місяців, якщо хвороба на ранній стадії, низький ризик; 4–6 місяців, якщо захворювання з високим ризиком)
Сироваткові онкомаркери <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>Проведення аналізів за клінічними показаннями, якщо застосовано</li><li>Якщо проводиться, частота залежить від стадії (тобто 6–12 місяців, якщо хвороба на ранній стадії, низький ризик; 4–6 місяців, якщо захворювання з високим ризиком)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Проведення аналізів за клінічними показаннями, якщо застосовано</li><li>Якщо проводиться, частота залежить від стадії (тобто 6–12 місяців, якщо хвороба на ранній стадії, низький ризик; 4–6 місяців, якщо захворювання з високим ризиком)</li></ul>
Рентгенографічне дослідження <sup>b</sup>	Залишити як резервний метод для пацієнток із симптомами, підвищеними біомаркерами, або підозрілими ознаками під час фізикального огляду	Залишити як резервний метод для пацієнток із симптомами, підвищеними біомаркерами, або підозрілими ознаками під час фізикального огляду

<sup>a</sup> Інформацію про маркери див. на сторінці [OV-1](#).

<sup>b</sup> КТ, МРТ, ПЕТ/КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу; із контрастуванням, якщо немає протипоказань.

<sup>c</sup> Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol 2017;146:3-10.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



## ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ<sup>1</sup>

### Загальні міркування

- Рекомендується, щоб відповідну операцію виконував онкогінеколог.
- У більшості пацієнтів із підозрою на злокісне новоутворення яєчників / фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак, для яких планується хірургічне стадіювання, первинне хірургічне зменшення об'єму пухлини, проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини або вторинна циторедукція, слід застосовувати відкриту лапаротомію, що включає вертикальний розріз по середній лінії живота.
- ▶ У деяких пацієнтів досвідчений хірург може застосовувати мінімально інвазивний хірургічний підхід для лікування захворювання на ранніх стадіях. Лапароскопія може бути корисною для оцінки того, чи можна досягти оптимальної циторедукції в пацієнта із вперше діагностованою пізньою стадією або рецидивом захворювання.
- ▶ У деяких пацієнтів для проведення проміжних процедур хірургічного зменшення об'єму пухлини можуть застосовуватися мінімально інвазивні методи. Пацієнтам, яким не можна виконати оптимальне хірургічне зменшення об'єму пухлини за допомогою мінімально інвазивних методик, слід проводити відкриту операцію.
- Допоміжним методом контролю лікування може стати інтраопераційний патоморфологічний аналіз із замороженням зразків.
- Перед операцією з приводу раку яєчників слід проконсультувати пацієнта щодо встановлення інфузійних портів, якщо розглядається можливість внутрішньоочеревинної (в/о) хімістерапії.

### Протоколи операції

- В операційних протоколах хірурги мають описувати зазначене нижче.
  - ▶ Ступінь початкового захворювання до хірургічного зменшення об'єму пухлини в ділянках тазу, середньої або верхньої частини живота (розрізи: від верхнього краю входу в таз до нижніх ребер).
  - ▶ Розмір залишкових вогнищ захворювання в тих же ділянках після хірургічного зменшення об'єму пухлини.
  - ▶ Повна або неповна резекція; якщо неповна, вказати розмір основного вогнища ураження та загальну кількість вогнищ ураження. Вказати, чи є міліарні або невеликі ураження.

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



## ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ<sup>1</sup>

Уперше діагностований інвазивний епітеліальний рак яєчників, очевидно обмежений яєчником або тазом (очевидна стадія IA-IIA)

Загалом, під час процедури первинної циторедукції слід докласти всіх зусиль, щоб забезпечити максимальну циторедукцію всіх пухлин органів малого тазу та оцінити наявність прихованих пухлин у верхньому поверсі черевної порожнини або заочеревинного простору.

- Після здійснення доступу в черевну порожнину слід виконати аспірацію асцитичної рідини або перитонеальний лаваж для цитологічного дослідження перитонеальної рідини.
- Слід виконати візуалізаційне дослідження всіх поверхонь, укритих очеревиною, а будь-яку ділянку очеревини або спайку, яка є підозрілою на наявність метастазів, слід планово висікти під час операції або провести її біопсію. У разі відсутності яких-небудь підозрілих ділянок, слід провести вибіркову біопсію очеревини з малого тазу, навколоободових борозен і нижньої поверхні діафрагми (прийнятною альтернативою є зішкірб діафрагми для фарбування за Папаніколау).
- Виконання ДСО та гістеректомії потребує докладання всіх зусиль, щоб зберегти інкапсульоване утворення неушкодженим під час видалення.
- У окремих пацієнтів, які бажають зберегти фертильність, може бути розглянута можливість проведення ОСО або ДСО зі збереженням матки. Збереження матки дасть змогу в майбутньому застосувати допоміжні репродуктивні технології.
- Слід виконати оментектомію.
- Дисекцію парааортальних лімфатичних вузлів слід виконувати через відсікання вузлової тканини від порожнистої вени та аорти з обох боків щонайменше до рівня нижньої брижової артерії, бажано — до рівня ниркових судин.
- Пріоритетним методом дисекції тазових лімфатичних вузлів є двостороннє видалення лімфатичних вузлів, розташованих вище та передньолатерально від загальних клубових судин, вище й медіально від зовнішніх клубових судин, вище й медіально від підчеревних судин, а також із затульного отвору щонайменше спереду від затульного нерва<sup>2</sup>.

**Вперше діагностований інвазивний епітеліальний рак яєчників, що проростає в таз і верхній поверх черевної порожнини (стадія ≥ IIIB)**

Загалом, під час процедури первинної циторедукції слід докласти всіх зусиль, щоб забезпечити максимальну циторедукцію всіх пухлин черевної порожнини, малого тазу та заочеревинного простору. Оптимальною циторедукцією вважається така, за якої досягнуто розміри залишкових вогнищ захворювання < 1 см; проте слід докласти максимальних зусиль для видалення всіх макроскопічно видимих вогнищ пухлин, оскільки це забезпечує кращі результати щодо виживаності<sup>3</sup>.

- Для перитонеального цитологічного дослідження слід виконати аспірацію асцитичної рідини (за наявності асциту). Уражений сальник слід видалити повністю.
- Підозрілі та (або) збільшені вузли, виявлені під час візуалізаційного обстеження перед операцією або під час хірургічного огляду, слід, за можливості, видалити. Резекція вузлів без клінічних ознак ураження не є обов'язковою<sup>4</sup>.
- Процедури, які можна розглянути для застосування з метою оптимальної хірургічної циторедукції (для всіх стадій), включають резекцію кишечника та (або) апендектомію, видалення діафрагмальної або інших ділянок очеревини, спленектомію, часткову цистектомію та (або) уретероцистонеостомію, часткову гепатектомію, часткову гастректомію, холецистектомію та (або) дистальну панкреатектомію.
- Окремі пацієнтки з невеликим об'ємом залишкової хвороби після хірургічної циторедукції з приводу інвазивного епітеліального раку яєчників або перитонеального раку є потенційними кандидатами для проведення в/o терапії. У цих пацієнтів слід розглянути можливість встановлення катетера для в/o терапії під час первинного хірургічного втручання.

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

<sup>2</sup> Whitney CW, Spirots N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

<sup>3</sup> Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31.

<sup>4</sup> Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

**ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ<sup>1</sup>****Проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини після неоад'юvantної хімітерапії інвазивного епітеліального раку яєчників**

Як і під час первинного хірургічного зменшення об'єму пухлини, слід докласти всіх зусиль для досягнення максимальної циторедукції під час проміжного хірургічного зменшення об'єму пухлини. Необхідно докласти максимальних зусиль для видалення всіх макроскопічно видимих вогнищ пухлини в черевній порожнині, малому тазі та заочеревинному просторі. Рекомендується консультація онкогінеколога.

- Пациєнткам із відповідю на хімітерапію або стабілізацією захворювання після 3–4 циклів неоад'юvantної хімітерапії слід проводити IDS, зокрема заключну гістеректомію та ДСО зі стадіюванням. Проспективна оцінка альтернативних термінів проведення операції не проводилася, але може бути розглянута на основі індивідуальних факторів, орієнтованих на пацієнту.
- У разі захворювання стадії III можна розглянути можливість проведення гіпертермічної внутрішньоочеревинної хімітерапії (HIPEC) цисплатином (100 мг/м<sup>2</sup>) під час IDS. Для забезпечення захисту нирок під час HIPEC можна вводити тіосульфат натрію на початку процедури перфузії з подальшою безперервною інфузією.
- Слід виконати візуалізаційне дослідження всіх поверхонь, укритих очеревиною, а будь-яку ділянку очеревини або спайку, яка є підозрілою на наявність метастазів, слід планово висікти під час операції або провести її біопсію.
- Слід виконати оментектомію.
- Підозрілі та (або) збільшенні лімфатичні вузли слід, за можливості, видалити. Слід розглянути питання про видалення лімфатичних вузлів, у яких на момент встановлення первинного діагнозу було виявлено потенційні метастази, навіть якщо зараз вузли не виглядають підозрілими або збільшеними.
- Процедури, які можна розглянути для застосування для оптимального хірургічного зменшення об'єму пухлини, включають резекцію кишечника та (або) апендектомію, видалення діафрагмальної або інших ділянок очеревини, спленектомію, часткову цистектомію та (або) уретероцистонеостомію, часткову гепатектомію, часткову гастректомію, холецистектомію та (або) дистальну панкреатектомію.

**Протокол сальпінгоофоректомії для зниження ризику (RRSO)**

- Для отримання інформації про те, коли показана сальпінгоофоректомія для зниження ризику (Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy, RRSO), див. [Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic\)](#).
- Виконати мінімально інвазивну лапароскопічну операцію.
- Обстежити верхній поверх черевної порожнини, поверхню кишечника, сальник, апендікс (за наявності) та органи малого тазу.
- Провести біопсію будь-яких патологічних утворень очеревини.
- Виконати промивання малого тазу з отриманням зразків для цитологічного дослідження (50 куб. см фізіологічного розчину вводять і негайно аспірюють).
- Виконати тотальну ДСО, видаливши 2 см проксимальної частини судинної системи яєчника / воронко-тазової зв'язки, труби повністю до рогів матки та всю очеревину, що оточує яєчники та труби, особливо очеревину, що лежить під спайками між трубою та (або) яєчником і боковою стінкою тазу<sup>5</sup>.
- Слід використовувати мінімальну кількість інструментів для маніпуляцій із трубами та яєчниками, щоб уникнути травматичного відшарування клітин<sup>5</sup>.
- Яєчники та труби слід помістити в екстракційний пакет для вилучення з малого тазу.
- Необхідні дії з видаленими яєчниками та трубами: розтин і ретельне дослідження бахромчастого кінця (sectioning and extensively examining the fimbriated end, SEE-FIM) за протоколом<sup>6</sup>.
- У разі виявлення прихованої злойкісної пухлини або серозної інтраепітеліальної карциноми маточної труби (STIC) слід направити пацієнту до онкогінеколога.
- Профілактичні переваги лише сальпінгоектомії досі не доведені. Якщо розглядається питання про видалення фаллопієвої труби, то слід видаляти фаллопієву трубу від бахромки до її переходу в матку. Okрім того, фаллопієва труба має бути оброблена та обстежена, як описано вище. Проблема виконання ізольованої сальпінгоектомії для зниження ризику полягає в тому, що це не виключає таких пацієнтів із групи ризику розвитку раку яєчників. Okрім того, у пацієнтів у пременопаузі оофоректомія знижує ризик розвитку раку молочної залози, але величина такого зниження залишається невизначену. [Див.](#) [Рекомендації NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози \(NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic\)](#).

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

<sup>5</sup> Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851.

<sup>6</sup> Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



## ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ<sup>1</sup>

### Особливі обставини

- Операція зі збереженням фертильності
  - ▶ Операція зі збереженням фертильності з ОСО (зі збереженням матки та контраполатерального яєчника) або ДСО (зі збереженням матки) може бути розглянута для пацієнток з очевидним захворюванням на ранній стадії та (або) пухлинами низького ризику (інвазивні епітеліальні пухlinи на ранній стадії, граничні епітеліальні пухlinи яєчників (LMP), зложісні герміногенні пухlinи, муцинозні або зложісні пухlinи строми статевого тяжа), які бажають зберегти фертильність. Направте до ендокринолога-репродуктолога для оцінки та консультації щодо безпліддя (REI) за клінічними показаннями. Комплексне хірургічне стадіювання однаково слід проводити для виключення прихованого захворювання на більш пізній стадії, але його можна не проводити в пацієнток дитячого, підліткового та молодого віку з клінічно очевидними зложісніми герміногенними пухlinами на ранній стадії, спираючись на дані літератури з дитячої хірургії<sup>7</sup>.
- Муцинозні пухlinи. Первінні інвазивні муцинозні пухlinи яєчника зустрічаються рідко. Таким чином, слід ретельно обстежити верхній і нижній відділи ШКТ, щоб виключити приховану первінну пухlinу ШКТ із метастазами в яєчники, а апендектомію слід виконувати тільки в пацієнток із запідозреним або підтвердженим муцинозним новоутворенням яєчників, якщо воно виявляється атиповим. У такому разі нормальний апендікс не потребує хірургічної резекції. Якщо муцинозна гістологічна структура підтверджена інтраопераційним аналізом замороженого зрізу й немає підозрілих лімфатичних вузлів, слід розглянути можливість відмови від лімфаденектомії.
- Границі епітеліальні пухlinи яєчників (LMP). Хоча певні дані свідчать про діагностику більш пізньої стадії в разі лімфаденектомії, за іншими даними лімфаденектомія не впливає на загальну виживаність. Проте за оментектомії та множинної біопсії очеревини (найпоширеніші місця перитонеальних відсівів) більш пізню стадію пухlinи діагностують приблизно в 30 % випадків, що може вплинути на прогноз пацієнтки.
- Вторинна циторедукція. Процедуру вторинної циторедукції можна розглянути в пацієнток із рецидивним раком яєчників, у яких рецидив виник більше ніж через 6 місяців після завершення первинної хімістерапії, які мають хороший функціональний статус, не мають асциту й мають ізольоване вогнище або обмежені вогнища захворювання, що піддаються повній резекції. На додаток до візуалізаційного обстеження перед операцією для визначення можливості виконання повної резекції може бути використана лапароскопія. Вторинна циторедукція може бути виконана за допомогою відкритого або мінімально інвазивного підходу. Розглянути можливість використання валідованих методів бальної оцінки для визначення придатності до вторинної циторедукції.

### Допоміжні паліативні хірургічні процедури<sup>8</sup>

Для окремих пацієнток можуть бути доцільними зазначені нижче процедури.

- Парацентез / постійний перитонеальний катетер
- Торакоцентез / плевродез / відеоторакоскопія / постійний плевральний катетер
- Сечовідвідні стенти / нефростомія
- Гастроствомія / кишкові стенти / хірургічне усунення кишкової непрохідності

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

<sup>7</sup> Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.

<sup>8</sup> Рішення про застосування допоміжних процедур слід приймати спільно з хірургом-онкогінекологом або практикуючим лікарем, знайомим з особливостями рецидивів раку яєчників.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

### Загальні відомості

- Повна гістологічна класифікація ВООЗ включена в рекомендації NCCN Guidelines ([див. «Гістологічна класифікація ВООЗ» на сторінці OV-E](#))<sup>1</sup>.  
Посібник ВООЗ з патоморфологічного аналізу також є корисним ресурсом<sup>1, 2</sup>.
- Більшість видів раку яєчників, включно з LCOC, діагностуються після патоморфологічного аналізу біопсійного або хірургічного зразка. У пацієнток із передбачуваною ранньою стадією захворювання слід уникати тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ) для діагностики раку яєчників, щоб запобігти розриву кісті та потраплянню злойкісних клітин в черевну порожнину. Проте ТГАБ може бути необхідною пацієнкам з масивним ураженням, які не відповідають критеріям для первинного хірургічного зменшення об'єму пухлини<sup>3,4</sup>.
- Первинний перитонеальний рак і рак фаллопієвих труб зазвичай діагностуються після операції (якщо немає значного ураження яєчника) або до операції (якщо було взято біоптат і пацієнці вже була проведена двостороння оофоректомія). Первинний перитонеальний рак і рак фаллопієвих труб лікуються так само, як і епітеліальний рак яєчників.
- Протокол Американської колегії патологоанатомів (College of American Pathologists, CAP) є корисним інструментом для складання патоморфологічних висновків<sup>5,6,7</sup>. Патоморфологічна оцінка має включати зазначене нижче.

► Елементи з протоколу CAP<sup>5,6,7</sup>

- ◊ Локалізація пухлини (наприклад, рак яєчника, фаллопієвої труби або первинний перитонеальний рак).
- ◊ Розмір (-и) пухлини.
- ◊ Ураження інших тканин / органів.
- ◊ Для пухлин яєчників / фаллопієвих труб: ураження поверхні (присутнє / відсутнє / неможливо визначити), цілісність зразка (капсула / серозна оболонка ціла / розрив / фрагментація).
- ◊ Гістологічний тип і ступінь.
- ◊ Поширення пухлини та (або) відсіви (якщо були взяті зразки / ідентифіковані).
- ◊ Цитологічне дослідження: перитонеальна або асцитична рідина або змиви / плевральна рідина.
- ◊ Лімфатичні вузли: кількість і розташування досліджуваних вузлів, розмір найбільших метастатичних вогнищ.
- ◊ Серозна трубна інтраепітеліальна карцинома (STIC), ендометріоз (особливо якщо він супроводжує ендометріоїду або світлоклітинну карциному) і (або) ендосальпінгоз.

• Молекулярні аналізи пухлини

- Під час первинної діагностики вибір тестів на соматичні мутації має приналежні оптимізувати ідентифікацію молекулярних змін, які можуть інформувати про застосування втручань, що продемонстрували користь у цій ситуації, включно з визначенням статусу щодо BRCA1/2, втрати гетерозиготності (loss of heterozygosity, LOH) або дефіциту гомологічної рекомбінації (homologous recombination, HRD) за відсутності генеративної мутації гена BRCA.
- У випадку рецидиву рекомендується, щоб молекулярний аналіз пухлини включав принаймні дослідження для виявлення потенційної користі від таргетної терапії, яка має пухлиноспецифічну користь або користь, яка не залежить від типу пухлини, включно з категоріями пухлини за статусом BRCA1/2, HRD, наявністю мікросателітної нестабільності (microsatellite instability, MSI), репарації неспарених основ (mismatch repair, MMR), мутаційного навантаження пухлини (МНП), BRAF, FRα, RET і NTRK, якщо попереднє обстеження не включало визначення цих маркерів. Більш комплексне обстеження може бути особливо важливим у разі менш поширених гістологічних типів пухлин з обмеженими схваленими варіантами терапії. Рекомендується, щоб таке дослідження проводилося з використанням останнього доступного зразка пухлиної тканини.
- Якщо з клінічної точки зору недоцільно проводити аналіз тканини, можна виконати молекулярний аналіз циркулюючої пухлиної ДНК (цпДНК або рідинна біопсія).
- Валідоване молекулярне тестування слід проводити в установі, схвалений CLIA.

[Використана література](#)

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



## ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

### Менш поширені форми раку яєчників (Less Common Ovarian Cancers, LCOC)

- Границна пухлина — це первинне епітеліальне ураження з цитологічними характеристиками, що вказують на злюкіність, але без вираженої інвазії. Терміни для граничних епітеліальних пухлин (також відомих як пухлини LMP або атипові проліферативні пухлини) змінювалися протягом багатьох років<sup>8</sup>. У протоколах CAP для раку яєчників 2016 і 2017 років використовується термін «гранична пухлина» і не використовується термін «LMP»<sup>5,6</sup>. Граничні епітеліальні пухлини, як правило, серозні або муцинозні; також можуть зустрічатися інші гістологічні підтипи (див. «[Гістологічну класифікацію ВООЗ](#) на сторінці OV-E»)<sup>1,9</sup>. Характерною патологічною ознакою типового епітеліального раку яєчників є виявлення перитонеальних відсівів, проростання яких в очеревину доведене мікроскопічно та (або) макроскопічно. Гранична епітеліальна пухлина може макроскопічно нагадувати інвазивний рак. Проте під час мікроскопічного дослідження не вдається виявити ознаки вираженої інвазії пухлинних вузликів, хоча зрідка інвазивні відсіви пухлини (які продовжують відповісти діагнозу граничного епітеліального ураження) можуть бути ідентифіковані патологоанатомом мікроскопічно.
- Плоскоклітинні карциноми є пухлинами високого ступеня злюкіністі, які можуть розвиватися в пацієнток із ендометріозом. Більшість світлоклітинних карцином експресують напсин A і є негативними щодо гена пухлини Вільмса 1 (WT1) та естрогенових рецепторів<sup>8</sup>.
- На основі гістологічних даних складно відрізнити первинні муцинозні карциноми яєчників від метастазів у яєчники пухлин шлунково-кишкового тракту (ШКТ)<sup>10,11,12</sup>. Для первинних пухлин яєчників характерне імунозабарвлення PAX8, хоча відсутність PAX8 не виключає яєчник як первинну локалізацію<sup>13</sup>; водночас виявлення SATB2 відповідає товстокишковому походженню<sup>14</sup>. Метастатичні адено карциноми товстої кишки також, як правило, позитивні на СК20 і СЕА.
- Ендометрійдні карциноми можуть бути пов'язані з ендометріозом<sup>13,15</sup>. Ендометрійдні адено карциноми зазвичай позитивні щодо цитокератину 7 (CK7), PAX8, CA-125 та естрогенових рецепторів. Також ендометрійдні пухлини дуже схожі за зовнішнім виглядом із пухлинами строми статевого тяжа<sup>8</sup>.
- Більшість патоморфологів зараз уважають МММТ варіантом низькодиференційованого епітеліального раку яєчників (метапластичної карциноми)<sup>16</sup>.

### Особливі обставини

- До інших видів раку<sup>17,18</sup>, які часто вражають придатки, належать наведені далі.
  - ▶ Рак матки.
  - ▶ Рак шийки матки.
  - ▶ Раки ШКТ (тонкий і товстий кишечник, підшлункова залоза).
  - ▶ Лімфома.
- Для проведення хірургічного втручання, спрямованого на зниження ризику, слід провести зазначене нижче.
  - ▶ Із фаллопієвими трубами працюють за протоколом SEE-FIM, потім слід оцінити наявність ознак раку<sup>19, 20</sup>.
  - ▶ Також необхідні ретельний розтин, обробка та оцінка яєчників<sup>20</sup>. У протоколах CAP 2016 та 2017 років описано процес розтину фаллопієвих труб і яєчників<sup>5,6,21</sup>.
- Патоморфологічні зразки пацієнток із неоднозначними результатами патоморфологічного дослідження або пацієнток, скерованих до установ — членів NCCN після встановлення попереднього діагнозу раку яєчників, потребують оцінки патоморфологами в установах — членах NCCN.

### Використана література

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ  
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.
- <sup>2</sup> Meinhold Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:695-700.
- <sup>3</sup> Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
- <sup>4</sup> Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182.
- <sup>5</sup> Gilks B, Movahedi Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016.
- <sup>6</sup> Movahedi Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Based on AJCC/8th edition/2015 FIGO: Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017.
- <sup>7</sup> Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.
- <sup>8</sup> McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101-1122.
- <sup>9</sup> Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533.
- <sup>10</sup> Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchows Arch* 2015;467:79-86.
- <sup>11</sup> McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005;47:231-247.
- <sup>12</sup> de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1160-1165.
- <sup>13</sup> Madore J, Ren F, Filali Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* 2010;220:392-400.
- <sup>14</sup> Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:191-208.
- <sup>15</sup> Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945-952.
- <sup>16</sup> Berton Rigaud D, Devouassoux Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55-60.
- <sup>17</sup> Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177.
- <sup>18</sup> Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292.
- <sup>19</sup> Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-236.
- <sup>20</sup> Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE Fim and SEE End protocol. *Mod Pathol* 2014;27:1002-1013.
- <sup>21</sup> Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

### Загальні принципи

[Загальні принципи системної терапії OV-C \(1 з 11\)](#)

[Принципи неoad'ювантної системної терапії OV-C \(2 з 11\)](#)

[Принципи підтримувальної терапії інгібіторами PARP OV-C \(3 з 11\)](#)

[Принципи протирецидивної терапії OV-C \(4 з 11\)](#)

Схеми первинної системної терапії — епітеліальний рак яєчників / фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак

[Захворювання I стадії \(5 з 11\)](#)

[Захворювання II–IV стадії OV-C \(6 з 11\)](#)

[Рекомендоване дозування OV-C \(7 з 11\)](#)

Прийнятна протирецидивна терапія — епітеліальний рак яєчників / фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак

[Захворювання, чутливе до препаратів платини OV-C \(8 з 11\)](#)

[Захворювання, резистентне до препаратів платини OV-C \(9 з 11\)](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

**Загальні відомості**

- Потрібно заохочувати пацієнток із раком яєчників, фаллопієвих труб або черевної порожнини до участі в клінічних дослідженнях на всіх етапах діагностики та лікування таких пацієнток.
- Перш ніж рекомендувати хімістерапію, слід перевірити відповідність вимогам щодо належної функції органів і функціонального статусу.
- Перед початком будь-якої терапії треба виконати наведене далі.
  - Усі пацієнтки з піодозрою на інвазивний епітеліальний рак яєчників IIIC або IV стадії мають бути оглянуті онкогінекологом до початку терапії, щоб визначити, чи відповідають вони критеріям для проведення первинної циторедуктивної хірургії (ПЦХ).
  - Пацієнтки, здатні до дітородіння, які бажають зберегти фертильність, мають бути направлені до відповідного спеціаліста з репродуктології. ([Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у підлітків і молодих дорослих \(AYA\) \(NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology\)](#).)
  - Слід обговорювати цілі системної терапії.
- Розглянути можливість охолодження шкіри голови для зменшення частоти виникнення алопеції в пацієнток, які отримують хімістерапію, для якої характерна висока частота алопеції.
- Під час хімістерапії слід ретельно спостерігати за пацієнтками та проводити лікування будь-яких ускладнень. Слід контролювати відповідні показники біохімічних аналізів крові. Необхідно проводити відповідне зниження дози та модифікацію хімістерапії залежно від явищ токсичності, що спостерігаються, і цілей терапії.
- Після завершення хімістерапії слід оцінити відповідь пацієнток під час і після лікування та спостерігати за розвитком довгострокових ускладнень.
- У деяких установах — членах NCCN для прийняття рішень щодо подальшої хімістерапії використовуються аналізи на чутливість / резистентність до хімітерапевтичних препаратів і (або) інші біомаркери в ситуаціях, коли є декілька еквівалентних варіантів хімістерапії. Сучасний рівень доказовості недостатній для того, щоб знайти заміну хімістерапії, яка проводиться в межах стандартної медичної допомоги (категорія 3).

**Терміни, що використовуються в Рекомендаціях NCCN Guidelines щодо лікування раку яєчників**

- Ад'ювантна терапія.** Лікарські препарати, променева терапія або інші форми додаткового лікування після хірургічного втручання з приводу раку, призначенні для зменшення ризику рецидиву захворювання або для первинного лікування залишкової хвороби, її макро- та мікроскопічних вогнищ, після хірургічної циторедукції.
- Неоад'ювантна терапія.** Лікарські препарати, променева терапія або інші форми лікування, що проводиться перед операцією з приводу раку, спрямоване на зменшення пухлинного навантаження під час підготовки до хірургічного втручання.
- Протирецидивна терапія.** Лікарські препарати, променева терапія або інші форми лікування, що застосовуються для лікування рецидиву раку, контролю симптомів або збільшення тривалості та (або) якості життя за наявності клінічних, біохімічних або рентгенографічних ознак рецидиву раку після початкового лікування.

**Для пацієнток із вперше діагностованим раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком**

- Якщо пацієнтки відповідають критеріям для проведення хімістерапії, їх слід проінформувати про різні доступні варіанти первинної терапії, як-от внутрішньовенна хімістерапія, комбінація в/о та в/в хімістерапії або клінічне дослідження, щоб вони могли вирішити, який варіант є оптимальним.
- Перед призначенням комбінованої схеми в/о та в/в хімістерапії пацієнток необхідно проінформувати про підвищеною токсичністю комбінованої схеми порівняно із застосуванням лише в/в хімістерапії (посилення мієлосупресії, ниркова токсичність, біль у животі, невропатія, токсичність із боку ШКТ, метаболічна токсичність і печінкова токсичність).
- У пацієнток, для яких розглядається можливість застосування схеми з в/о введенням цисплатину та схеми з в/о і в/в введенням паклітакселу, мають спостерігатися: нормальна функція нирок до початку лікування, відповідний із медичної точки зору функціональний статус з урахуванням майбутньої токсичності схеми з в/о і в/в введенням; у таких пацієнток також не має бути документованих попередніх медичних проблем, які можуть значно погіршитися під час хімістерапії (наприклад, раніше виявленої невропатії).
- Перед початком і після закінчення кожного циклу в/в введення цисплатину необхідно вводити належну кількість рідини для профілактики ниркової токсичності. Після завершення кожного циклу лікування пацієнтки мають перебувати під ретельним наглядом щодо мієлосупресії, дегідратації, втрати електролітів, токсичності з боку органів-мішеней (наприклад, ураження нирок і печінки) і всіх інших токсичних ефектів. Пацієнтки часто потребують в/в введення рідини після хімістерапії в амбулаторних умовах для профілактики або усунення дегідратації.
- Повні дані про токсичність, дози, графік і модифікації доз наведені в оригінальних джерелах ([див. «Обговорення»](#)).

**Продовження**

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

### Принципи неоад'юvantної терапії

- Під час оцінки неоад'юvantної хімістерапії слід враховувати гістологічну структуру первинної пухлини та її потенційну відповідь на первинну хімістерапію.
- Будь-яка з первинних схем внутрішньовенної хімістерапії серозної карциноми II–IV стадії високого ступеня злюкісності може бути використана як неоад'юvantна терапія перед проведением IDS. [Див. OV-C \(6 з 11\)](#).
- Схеми, що містять бевацизумаб, слід застосовувати з обережністю перед IDS через потенційний вплив на післяопераційне загоєння. Якщо бевацизумаб застосовується в складі неоад'юvantної терапії, бевацизумаб слід відмінити за 4–6 тижнів до проведення IDS.
- Після неоад'юvantної терапії та IDS можна розглянути будь-який із варіантів ад'юvantної терапії серозної карциноми високого ступеня злюкісності (в/о або в/в). [Див. OV-C \(6 з 11\)](#).
- Дані щодо застосування схем в/о хімістерапії після неоад'юvantної терапії та IDS обмежені. Нижче наведено додатковий варіант в/о хімістерапії після IDS: паклітаксел 135 mg/m<sup>2</sup> в/в у день 1, карбоплатин AUC 6 в/о у день 1, і паклітаксел 60 mg/m<sup>2</sup> в/о у день 8<sup>a</sup>.
- Рекомендується щонайменше 6 циклів лікування, включно з щонайменше 3 циклами ад'юvantної терапії після IDS. Пацієнткам зі стабілізацією захворювання, які добре переносять терапію, можна продовжувати лікування після 6 циклів.

<sup>a</sup> Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2018;29:431-438.

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

OV-C  
2 I 3 11

## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

## Принципи підтримувальної терапії інгібіторами PARP (PARPi)

- Лікування після первинної терапії
  - Деякі пацієнтки з вперше діагностованим захворюванням II–IV стадії (серозний рак високого ступеня зложкісності, ендометріоїдний рак 2/3 ступеня або світлоклітинна карцинома з мутацією гена *BRCA1/2* або карциносаркома) можуть отримати користь від підтримувальної терапії PARPi, якщо після первинного лікування за допомогою хірургічного втручання й терапією першої лінії на основі препаратів платини досягнуто ПВ або ЧВ. Варіанти застосування PARPi та критерії відбору пацієнток [див. на сторінці OV-5](#).
  - Дані щодо застосування підтримувальної терапії PARPi після первинного лікування у пацієнток із II стадією захворювання та в пацієнток із LCOC обмежені.
- Лікування після рецидиву
  - Деякі пацієнтки з рецидивами захворювання можуть отримати користь від підтримувальної терапії PARPi після протирецидивної терапії, якщо вони досягли ПВ або ЧВ після лікування рецидиву схемою на основі препаратів платини та якщо в них не було попереднього прогресування під час терапії PARPi. Варіанти застосування PARPi та критерії відбору пацієнток [див. на сторінці OV-8](#).

Схема	Ситуація	Доза / застосування	Тривалість
Олапаріб + бевацизумаб <sup>1</sup>	Підтримувальна терапія після первинної хімітерапії + бевацизумаб	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Олапаріб 300 мг перорально двічі на добу</li> <li>• Бевацизумаб 15 мг/кг в/в один раз на 21 день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Олапаріб: до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності чи впродовж періоду до 2 років</li> <li>• Бевацизумаб: до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності чи впродовж періоду до 15 місяців</li> </ul>
Монотерапія нірапарібом <sup>2,3</sup>	Підтримувальна терапія після первинної хімітерапії	300 мг перорально 1 раз на добу (або 200 мг 1 раз на добу для пацієнток із масою тіла < 77 кг на вихідному рівні та (або) кількістю тромбоцитів < 150 000/мм <sup>3</sup> )	до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності чи впродовж періоду до 36 місяців
	Підтримувальна хімітерапія після рецидиву	300 мг перорально один раз на добу (або початкова доза 200 мг один раз на добу для пацієнток із вихідною масою тіла < 77 кг та/або кількістю тромбоцитів < 150 000/мм <sup>3</sup> ; через 2–3 місяці, за відсутності гематологічної токсичності, можна розглянути підвищення дози до 300 мг один раз на добу)	До прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності
Монотерапія олапарібом <sup>4–6</sup>	Підтримувальна терапія після первинної хімітерапії	300 мг перорально двічі на добу <sup>b</sup>	До прогресування захворювання або ПВ (відсутності ознак захворювання) через 2 роки <sup>b</sup> або появи неприйнятної токсичності
	Підтримувальна хімітерапія після рецидиву	300 мг перорально двічі на добу <sup>b</sup>	До прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності
Монотерапія рукапарібом <sup>7,8</sup>	Підтримувальна терапія після первинної хімітерапії	600 мг перорально двічі на добу	до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності чи впродовж періоду до 24 місяців
	Підтримувальна хімітерапія після рецидиву	600 мг перорально двічі на добу	До прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності

<sup>b</sup> У ході досліджень лікування продовжували пацієнкам із ПВ через 2 роки.**Продовження**

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
 Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
 Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

### Рецидивний рак яєчників, фаллопієвих труб або первинний перитонеальний рак

- Повні дані про токсичність, дози, графік і модифікації доз наведені в оригінальних джерелах ([див. «Обговорення»](#)).
- Пацієнту необхідно проінформувати про таке:
  - 1) наявність клінічних досліджень, включно з ризиками та перевагами різних методів лікування, які залежатимуть від кількості попередніх схем хімітерапії, які пацієнта отримувала, та
  - 2) її функціональний статус, стан органів-мішеней і раніше виявлені токсичні ефекти від попередніх схем лікування. Якщо дoreчно, паліативний догляд також слід обговорити як можливий варіант лікування. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо паліативного догляду \(NCCN Guidelines for Palliative Care\)](#).
- Молекулярне дослідження пухлини рекомендується, якщо воно не було проведено раніше, у разі перsistуючого / рецидивного захворювання. [Див. «Принципи патоморфологічного аналізу» \(OV-B\)](#).
- Через попереднє застосування препаратів платини мієлюсупресія частіше виникає в разі застосування будь-якого мієлотоксичного засобу за виникнення рецидивів захворювання.
- У випадку багаторазового застосування карбоплатину та (або) цисплатину в пацієнток підвищується ризик розвитку реакції гіперчутливості (також відомої як алергічна реакція), яка може загрожувати життю. Таким чином, пацієнток необхідно проконсультувати щодо ризику виникнення реакції гіперчутливості, розповісти про об'єктивні та суб'єктивні ознаки реакцій гіперчутливості; лікувати таких пацієнток має медичний персонал, обізнаний із питань лікування реакції гіперчутливості; крім того, їхнє лікування має відбуватися в медичному закладі, де є відповідне медичне обладнання, на випадок виникнення алергічної реакції. [Див. «Лікування реакцій на лікарські засоби» \(OV-D\)](#).
- Перед призначенням будь-якого хіміотерапевтичного препарату в разі рецидивів лікар має вивчити метаболізм препарату (тобто чи виводиться препарат нирками або печінкою) і переконатися, що пацієнта відповідає вимогам для застосування цього препарату (наприклад, що пацієнта має належну функцію нирок або печінки).
- Лікарі мають опанувати методики лікування токсичності та відповідного зниження дози.
- Із пацієнтою та особами, які доглядають за нею, слід ретельно обговорити графік, токсичність і потенційні переваги будь-якого методу лікування. Просвітницька робота з пацієнтами має також включати обговорення запобіжних заходів і заходів щодо зменшення тяжкості та тривалості ускладнень.

[Див. «Прийнятні методи лікування рецидиву захворювання, чутливого до препаратів платини» \(OV-C, 8 з 11\)](#)

[Див. «Прийнятні методи лікування рецидиву захворювання, резистентного до препаратів платини» \(OV-C, 9 з 11\)](#)

[Продовження](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

OV-C  
4 I 3 11

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Схеми первинної системної терапії<sup>c</sup> — епітеліальний рак яєчників / фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак

Первинна терапія захворювань I стадії

- Серозний рак високого ступеня злюкісності
- Ендометріоїдний рак (2/3-го ступеня)
- Світлоклітинна карцинома<sup>d</sup>
- Карциносаркома<sup>d</sup>

**Пріоритетні схеми**

- Паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f,g</sup>

**Інші рекомендовані схеми**

- Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин
- Доцетаксел / карбоплатин

**Корисні за певних обставин**

- Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup> (для стадії IB/IC)

У разі карциносаркоми:

- Карбоплатин / іфосфамід
- Цисплатин / іфосфамід
- Паклітаксел / іфосфамід (категорія 2B)<sup>f</sup>

Муцинозна карцинома (стадія IC)<sup>d</sup>

**Пріоритетні схеми**

- 5-ФУ / лейковорин / оксаліплатин
- Капецитабін / оксаліплатин
- Паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f,g</sup>

**Інші рекомендовані схеми**

- Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин
- Доцетаксел / карбоплатин

**Корисні за певних обставин**

- Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (категорія 2B)<sup>i</sup>

Серозний рак низького ступеня злюкісності (стадія IC) / ендометріоїдний рак 1 ступеня (стадія IC)<sup>d, e</sup>

**Пріоритетні схеми**

- Паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f, g</sup> ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)<sup>h</sup>
- Гормональна терапія (інгібтори aromatази: анастрозол, летрозол, екземестан) (категорія 2B)

**Інші рекомендовані схеми**

- Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)<sup>h</sup>
- Доцетаксел / карбоплатин ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)<sup>h</sup>
- Гормональна терапія (лейпроліду ацетат, тамокси芬, фулвестрант) (категорія 2B)

**Корисні за певних обставин**

- Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (категорія 2B)<sup>i</sup>

<sup>c</sup> Для довідки див. [Обговорення](#).

<sup>d</sup> Дані щодо схем первинної системної терапії для цих LCOC обмежені.

<sup>e</sup> Границє захворювання з інвазивними відсвіами пухлини може розглядатися як серозне захворювання низького ступеня злюкісності та потребує відповідного лікування. [Див. LCOC-6](#) і [LCOC-8](#).

<sup>f</sup> Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, можна використовувати на заміну паклітакселу в пацієнтоці із відповідною реакцією гіперчувствливості. Проте застосування паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, не може гарантувати відсутність інфузійних реакцій у всіх пацієнтоці.

<sup>g</sup> Особи віком понад 70 років та пацієнтки із супутніми захворюваннями можуть мати непереносимість комбінованих схем хімітерапії, наведених у цих Рекомендаціях NCCN Guidelines.

На основі клінічної оцінки та очікуваної переносимості терапії для цих осіб із епітеліальним раком яєчників (включно з карциносаркомою, світлоклітинним, муцинозним раком, а також серозним раком низького ступеня злюкісності) може бути доцільним альтернативне дозування ([див. OV-C, 7 із 11](#)). Розроблено алгоритми прогнозування токсичності хімітерапії.

<sup>h</sup> Інші варіанти гормональної терапії включають: інгібтори aromatази (анастрозол, екземестан), лейпроліду ацетат або тамокси芬.

<sup>i</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу.

[Стадія II–IV \(див. OV-C, 6 із 11\)](#)

[Дозування первинної системної терапії \(див. OV-C, 7 із 11\)](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Продовження](#)

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Схеми первинної системної терапії<sup>c</sup> — епітеліальний рак яєчників / фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак

Первинна терапія захворювань II–IV стадії ([див. «Принципи підтримувальної терапії PARPi» на сторінці OV-C, 3 з 11](#))

- Серозний рак високого ступеня зложісності
- Ендометріоїдний рак (2/3-го ступеня)
- Світлоклітинна карцинома<sup>d</sup>
- Карциносаркома<sup>d</sup>

**Приоритетні схеми**

- Паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f,g</sup>
- Паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>f,i</sup> (ICON-7 і GOG-218)

**Інші рекомендовані схеми**

- Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на тиждень<sup>f,g,j</sup>
- Доцетаксел / карбоплатин
- Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин
- Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>j</sup>
- Доцетаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup> (GOG-218)

**Корисні за певних обставин**

- Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup>
- Паклітаксел/цисплатин в/о / в/в (для захворювання стадії II–III після оптимального хірургічного зменшення об'єму пухлини)
  - Карбоплатин / іфосфамід
  - Цисплатин / іфосфамід
  - Паклітаксел / іфосфамід (категорія 2B)<sup>f</sup>

Муцинозна<sup>d</sup>  
карцинома<sup>d</sup>

**Приоритетні схеми**

- 5-ФУ / лейковорін / оксаліплатин ± бевацизумаб<sup>i</sup> (категорія 2B для бевацизумабу)
- Капецитабін / оксаліплатин ± бевацизумаб<sup>i</sup> (категорія 2B для бевацизумабу)
- Паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f,g</sup>
- Паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>f,i</sup> (ICON-7 і GOG-218)

**Інші рекомендовані схеми**

- Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на тиждень<sup>f,g,j</sup>
- Доцетаксел / карбоплатин
- Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин
- Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>j</sup>
- Доцетаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup> (GOG-218)

**Корисні за певних обставин**

- Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup>

Серозний рак низького ступеня зложісності / ендометріоїдний рак 1 ступеня<sup>d,e</sup>

**Приоритетні схеми**

- Паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f,g</sup> ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)<sup>h</sup>
- Паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>f,i</sup> (ICON-7 і GOG-218)
- Гормональна терапія (інгібтори ароматази: анастрозол, летрозол, екземестан) (категорія 2B)

**Інші рекомендовані схеми**

- Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на тиждень<sup>f,g,j</sup>
- Доцетаксел / карбоплатин ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)<sup>h</sup>
- Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин ± підтримувальна терапія летrozолом (категорія 2B) або інша гормональна терапія (категорія 2B)<sup>h</sup>
- Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>j</sup>
- Доцетаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup> (GOG-218)
- Гормональна терапія (лейпроліду ацетат, тамоксифен, фулвестрант) (категорія 2B)

**Корисні за певних обставин**

- Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (категорія 2B)<sup>i</sup>

<sup>c</sup> Для довідки див. [Обговорення](#).

<sup>d</sup> Дані щодо схем первинної системної терапії для цих LCOC обмежені.

<sup>e</sup> Границі захворювання з інвазивними відсвіями пухлини може розглядатися як серозне захворювання низького ступеня зложісності та потребує відповідного лікування. [Див. LCOC-6 і LCOC-8.](#)

<sup>f</sup> Паклітаксел, звязаний з альбуміном, можна використовувати на заміну паклітакселу в пацієнтоіз відповідною реакцією гіперчувствливості.

Проте застосування паклітакселу, звязаного з альбуміном, не може гарантувати відсутність інфузійних реакцій у всіх пацієнтоі.

<sup>g</sup> Особи віком понад 70 років та пацієнтки із супутніми захворюваннями можуть мати непереносимість комбінованих схем хімітерапії, наведених у цих Рекомендаціях NCCN Guidelines. На основі клінічної оцінки та очікуваної переносимості терапії для цих осіб із епітеліальним раком яєчників (включно з карциносаркомою, світлоклітинним, муцинозним раком, а також серозним раком низького ступеня зложісності) може бути доцільним альтернативне дозування ([див. OV-C, 7 із 11](#)). Розроблено алгоритми прогнозування токсичності хімітерапії. [Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей \(NCCN Guidelines for Older Adult Oncology\).](#)

<sup>h</sup> Інші варіанти гормональної терапії включають: інгібатори ароматази (анастрозол, екземестан), лейпроліду ацетат або тамоксифен.

<sup>i</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу.

<sup>j</sup> Схема може бути розглянута для тих, хто має поганий функціональний статус.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

Продовження

[Дозування первинної системної терапії \(див. OV-C, 7 із 11\)](#)

## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Схеми первинної системної терапії<sup>c</sup> — епітеліальний рак яєчників (включно з LCOC) / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак

## Рекомендоване дозування для первинної системної терапії

Паклітаксел / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f, i</sup>

- Паклітаксел 175 mg/m<sup>2</sup> в/в із подальшим уведенням карбоплатину<sup>m</sup> AUC 5–6 в/в у день 1
- Повторювати кожен 21 день протягом 3–6 циклів<sup>j</sup>

## Паклітаксел / цисплатин в/о / в/в

- Паклітаксел 135 mg/m<sup>2</sup> в/в безперервна інфузія<sup>k</sup> у день 1; цисплатин 75–100 mg/m<sup>2</sup> в/о у день 2 після в/в введення паклітакселу; паклітаксел 60 mg/m<sup>2</sup> в/о у день 8
- Повторювати кожен 21 день протягом 6 циклів

Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на 3 тижні<sup>f</sup>

- Введення паклітакселу зі скороченими інтервалами дозування 80 mg/m<sup>2</sup> в/в у дні 1, 8 та 15 із подальшим введенням карбоплатину<sup>k</sup> AUC 5–6 в/в у день 1
- Повторювати кожен 21 день протягом 6 циклів

Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на тиждень<sup>f</sup>

- Паклітаксел 60 mg/m<sup>2</sup> в/в із подальшим введенням карбоплатину AUC 2 в/в у дні 1, 8 і 15; повторювати кожен 21 день протягом 6 циклів (18 тижнів)<sup>j</sup>

Доцетаксел / оксаліплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup>

- Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в/в, потім оксаліплатин 85 mg/m<sup>2</sup> в/в та бевацизумаб 15 mg/kg в/в
- Повторювати кожен 21 день протягом 6 циклів
- Продовжувати лікування бевацизумабом 15 mg/kg в/в кожен 21 день до завершення одного року терапії

Особи віком понад 70 років та/або пацієнтки із супутніми захворюваннямиПаклітаксел 135 mg/m<sup>2</sup>/ карбоплатин<sup>f, 9</sup>

- Паклітаксел 135 mg/m<sup>2</sup> в/в + карбоплатин AUC 5 в/в кожен 21 день протягом 3–6 циклів<sup>j</sup>

Паклітаксел один раз на тиждень / карбоплатин один раз на тиждень<sup>f</sup>

- Паклітаксел 60 mg/m<sup>2</sup> в/в протягом 1 години з подальшим введенням карбоплатину AUC 2 в/в протягом 30 хвилин у дні 1, 8 і 15; повторювати кожен 21 день протягом 6 циклів (18 тижнів)

Доцетаксел / карбоплатин<sup>i</sup>

- Доцетаксел 60–75 mg/m<sup>2</sup> в/в із подальшим введенням карбоплатину<sup>m</sup> AUC 5–6 в/в у день 1
- Повторювати кожен 21 день протягом 3–6 циклів<sup>j</sup>

Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин<sup>i</sup>

- Карбоплатин AUC 5 в/в + пегільований ліпосомальний доксорубіцин 30 mg/m<sup>2</sup> в/в
- Повторювати кожні 28 днів протягом 3–6 циклів

Паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>f, i</sup> (ICON-7)

- Паклітаксел 175 mg/m<sup>2</sup> в/в із подальшим введенням карбоплатину<sup>m</sup> AUC 5–6 в/в та бевацизумаб 7,5 mg/kg в/в у день 1
- Повторювати кожен 21 день протягом 5–6 циклів
- Продовжити введення бевацизумабу протягом щонайбільше 12 додаткових циклів

Паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>f, i</sup> (GOG-218)

- Паклітаксел 175 mg/m<sup>2</sup> в/в із подальшим введенням карбоплатину<sup>m</sup> AUC 6 в/в у день 1. Повторювати кожен 21 день протягом 6 циклів
- Починаючи з дня 1 циклу 2, вводити бевацизумаб 15 mg/kg в/в кожен 21 день протягом щонайбільше 22 циклів

Доцетаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом<sup>i</sup> (GOG-218)

- Доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> в/в із подальшим введенням карбоплатину<sup>m</sup> AUC 6 в/в у день 1. Повторювати кожен 21 день протягом 6 циклів
- Починаючи з дня 1 циклу 2, вводити бевацизумаб 15 mg/kg в/в кожен 21 день протягом щонайбільше 22 циклів

<sup>c</sup> Для довідки див. [Обговорення](#).<sup>f</sup> Паклітаксел, звязаний з альбуміном, можна використовувати на заміну паклітакселу в пацієнток із відповідною реакцією гіперчувствливості. Проте застосування паклітакселу, звязаного з альбуміном, не може гарантувати відсутність інфузійних реакцій у всіх пацієнток.<sup>g</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу.<sup>j</sup> Схема може бути розглянута для тих, хто має поганий функціональний статус.<sup>k</sup> В опублікованому рандомізованому дослідженні застосовувалася схема внутрішньовенної безперервної інфузії паклітакселу протягом 24 годин.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

<sup>l</sup> У разі захворювання I стадії: для серозного раку високого ступеня зложісності рекомендовано 6 циклів; для всіх інших типів раку яєчників — 3–6 циклів. У разі захворювання II–IV стадії: рекомендовано 6 циклів.<sup>m</sup> Через зміни в методиці визначення креатиніну дозування карбоплатину також може потребувати перегляду. [Рекомендації щодо дозування карбоплатину](#) див.[Продовження](#)

## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC)<sup>o</sup> / раку фаллопієвих труб / первинного перитонеального раку<sup>o</sup>Терапія рецидивів у разі захворювання, чутливого до препаратів платини<sup>p</sup> (в алфавітному порядку)

Пріоритетні схеми	Інші рекомендовані схеми <sup>s</sup>	Корисні за певних обставин	
Карбоплатин / гемцитабін <sup>10</sup> ± бевацизумаб <sup>i,q,r,11</sup>	Карбоплатин <sup>t,10</sup> Карбоплатин / доцетаксел <sup>19, 20</sup> Карбоплатин / паклітаксел (щотижня) <sup>f, 21</sup> Капецитабін Цисплатин <sup>14</sup> Циклофосфамід Доксорубіцин	Іфосфамід Іринотекан Мелфалан Оксаліплатин Паклітаксел Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном Пеметрексед Вінорельбін	У разі муцинозної карциноми • 5-ФУ / лейковорин / оксаліплатин ± бевацизумаб (категорія 2B для бевацизумабу) <sup>i, q</sup> • Капецитабін / оксаліплатин ± бевацизумаб (категорія 2B для бевацизумабу) <sup>i, q</sup> Карбоплатин / паклітаксел (для осіб віком > 70 років) <sup>f, t</sup> Карбоплатин / паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (у разі підтвердженої гіперчутливості до таксанів) Іринотекан / цисплатин (у разі світлоклітинної карциноми) <sup>27</sup>
Таргетна терапія (монотерапія)	Таргетна терапія Нірапаріб / бевацизумаб (категорія 2B) <sup>j,22</sup> Нірапаріб (категорія 3) <sup>u, 23</sup> Олапаріб (категорія 3) <sup>v, 24</sup> Пазопаніб (категорія 2B) <sup>25</sup> Рукапаріб (категорія 3) <sup>w, 26</sup>		<u>Таргетна терапія</u> Дабрафеніб + траметиніб (у разі BRAF V600E-позитивних пухлин) <sup>x, 28</sup> Ентректиніб або ларотректиніб (у разі пухлин, позитивних на злиття генів NTRK) <sup>x</sup> Селлеркатиніб (у разі пухлин, позитивних на злиття генів RET) <sup>x, 29</sup>
Бевацизумаб <sup>i,q,17,18</sup>	Інгібтори aromатазазі (анастрозол, екземестан, летrozол) Лейпроліду ацетат Мегестролу ацетат Тамоксифен		У разі серозної карциноми низького ступеня зложісності • Траметиніб <sup>30</sup> • Бініметиніб (категорія 2B) <sup>31, 32</sup>
		<u>Гормональна терапія</u> Фулвестрант (у разі серозної карциноми низького ступеня зложісності)	
		<u>Імуностерапія</u> Достарлімаб-gxly (для рецидивних або поширеніших пухлин із dMMR/MSI-H) <sup>x,33</sup> Пембролізумаб (для солідних пухлин із високою мікросателітною нестабільністю [MSI-H] або дефіцитом системи репарації неспарених основ [dMMR], або для пацієнтів із високим мутаційним навантаженням пухлини [ВМНП] ≥10 мутацій / мегабазу) <sup>x, 34</sup>	

<sup>f</sup> Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, можна використовувати на заміну паклітакселу в пацієнтоіз відповідною реакцією гіперчутливості. Проте застосування паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, не може гарантувати відсутність інфузійних реакцій у всіх пацієнтоі.<sup>i</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу.<sup>n</sup> Хімістерапія не виявила позитивного ефекту в разі граничних епітеліальних пухлин яєчників (LMP).<sup>o</sup> Пацієнтоі, у яких спостерігається прогресування захворювання під час застосування двох послідовних схем лікування без доказів клінічної користі, мають знижену ймовірність отримання користі від додаткової терапії (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Рішення щодо пропозиції пацієнтоі участі в клінічних дослідженнях, підтримувальної терапії або додаткової терапії слід ухвалювати супо індивідуально.<sup>p</sup> Загалом, колегія рекомендує комбіновані схеми на основі препаратів платини для лікування рецидивного захворювання, чутливого до препаратів платини, ґрунтуючись на даних рандомізованих досліджень, особливо в разі першого рецидиву.<sup>q</sup> Протипоказано пацієнтоім із підвищеним ризиком перфорації ШКТ.<sup>r</sup> За наявності відповіді після хімістерапії застосування бевацизумабу можна продовжувати як підтримувальну терапію до прогресування захворювання або появи непрійнятної токсичності.<sup>s</sup> Слід відмінити бевацизумаб перед початком підтримувальної терапії PARPi.<sup>t</sup> Багато з цих варіантів монотерапії цитотоксичними препаратами не були випробувані в пацієнтоі, які отримували сучасні схеми хімістерапії.<sup>u</sup> Рекомендоване дозування для осіб віком понад 70 років, [див. OV-C, 7 із 11.](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Продовження](#)

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC)<sup>n</sup> / раку фаллопієвих труб / первинного перитонеального раку<sup>o</sup>

Терапія рецидивів у разі захворювання, резистентного до препаратів платини (в алфавітному порядку)

Пріоритетні схеми	Інші рекомендовані схеми	Корисні за певних обставин
<u>Цитотоксична терапія</u> Циклофосфамід (перорально) / бевацизумаб <sup>i,34</sup> Доцетаксел <sup>36</sup> Етопозид, перорально <sup>37</sup> Гемцитабін <sup>38,39</sup> Ліпосомальний доксорубіцин <sup>38,39</sup> Ліпосомальний доксорубіцин / бевацизумаб <sup>i, q, 40</sup> Паклітаксел (щотижня) <sup>f, 41</sup> Паклітаксел (щотижня) / бевацизумаб <sup>f, i, q, 40</sup> Топотекан <sup>42, 43</sup> Топотекан / бевацизумаб <sup>i, q, 40</sup>	<u>Цитотоксична терапія<sup>s</sup></u> Капецитабін Карбоплатин Карбоплатин / доцетаксел <sup>*</sup> Карбоплатин / паклітаксел (щотижня) <sup>f,*</sup> Карбоплатин / гемцитабін <sup>10</sup> ± бевацизумаб <sup>i, q, r, 11,*</sup> Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин <sup>12</sup> ± бевацизумаб <sup>i, q, 13,*</sup> Карбоплатин/паклітаксел <sup>f, 14</sup> ± бевацизумаб <sup>i, q, r, 15,*</sup> Циклофосфамід Доксорубіцин Гемцитабін/бевацизумаб <sup>i, 46</sup> Гемцитабін/цисплатин <sup>16</sup> Іфосфамід Іринотекан Іксабепілон / бевацизумаб (категорія 2B) <sup>i, u, 47</sup> Мелфалан	<u>Карбоплатин / паклітаксел (для осіб віком &gt; 70 років)<sup>f, t,*</sup></u> Карбоплатин / паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (у разі підтвердженої гіперчутливості до таксанів) <u>Імунотерапія</u> Достарлімаб-gxly (для рецидивних або поширеніх пухлин із dMMR/MSI-H) <sup>x,32</sup> Пембролізумаб (для пацієнтів із солідними пухлинами з високою мікросателітною нестабільністю [MSI-H] або дефіцитом системи репарації неспарених основ [dMMR], або для пацієнтів із високим мутаційним навантаженням пухлини [ВМНП] ≥10 мутацій/мегабазу) <sup>x,33</sup> <u>Гормональна терапія</u> Фулвестрант (у разі серозної карциноми низького ступеня зложісності) <u>Таргетна терапія</u> Дабрафеніб + траметиніб (у разі BRAF V600E-позитивних пухлин) <sup>x, 28</sup> Ентректиніб або ларотректиніб (у разі пухлин, позитивних на злиття генів NTRK) <sup>x</sup> Мірветуксимаб соравтанзин-гупх / бевацизумаб (для лікування пухлин з експресією FRα) (категорія 2B) <sup>i, x, 48, 49</sup> Селперкатиніб (у разі пухлин, позитивних на злиття генів RET) <sup>x, 29</sup> У разі серозної карциноми низького ступеня зложісності • Траметиніб <sup>30</sup> • Бініметиніб (категорія 2B) <sup>31, 32</sup>
<u>Таргетна терапія (монотерапія)</u> Бевацизумаб <sup>i, q, 17, 18</sup> Мірветуксимаб соравтанзин-гупх (для лікування пухлин з експресією FRα) <sup>44</sup>	<u>Таргетна терапія (монотерапія)</u> Нірапаріб (категорія 3) <sup>u, 23</sup> Олапаріб (категорія 3) <sup>u, 24</sup> Пазопаніб (категорія 2B) <sup>25</sup> Рукапаріб (категорія 3) <sup>w, 26</sup>	
	<u>Гормональна терапія</u> Інгібітори ароматази (анастрозол, екземестан, летrozол) Лейпроліду ацетат Мегестролу ацетат Тамоксифен	

\* Не застосовувати при резистентних до препаратів платини захворюваннях.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Продовження](#)

## ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

### Прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC)<sup>н</sup> / раку фаллопієвих труб / первинного перитонеального раку<sup>о</sup>

<sup>f</sup> Паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, можна використовувати на заміну паклітакселу в пацієнток із відповідною реакцією гіперчутливості. Проте застосування паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, не може гарантувати відсутність інфузійних реакцій у всіх пацієнток.

<sup>i</sup> Біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу.

<sup>n</sup> Хімістерапія не виявила позитивного ефекту в разі граничних епітеліальних пухлин яєчників (LMP).

<sup>o</sup> Пацієнтки, у яких спостерігається прогресування захворювання під час застосування двох послідовних схем лікування без доказів клінічної користі, мають знижену ймовірність отримання користі від додаткової терапії (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Рішення щодо пропозиції пацієнткам участі в клінічних дослідженнях, підтримувальної терапії або додаткової терапії слід ухвалювати супот індивідуально.

<sup>q</sup> Протипоказано пацієнткам із підвищеним ризиком перфорації ШКТ.

<sup>r</sup> За наявності відповіді після хімістерапії застосування бевацизумабу можна продовжувати як підтримувальну терапію до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності.

Слід відмінити бевацизумаб перед початком підтримувальної терапії PARPi.

<sup>s</sup> Багато з цих варіантів монотерапії цитотоксичними препаратами не були випробувані в пацієнток, які отримували сучасні схеми хімістерапії.

<sup>t</sup> Рекомендоване дозування для осіб віком понад 70 років, [див. OV-C, 7 із 11](#).

<sup>u</sup> Для пацієнток, які отримували три або більше попередніх схем хімістерапії та в яких рак асоціюється з порушеннями в системі гомологічної рекомбінації (homologous recombination deficient, HRD), що визначається за однією з таких ознак: 1) наявність шкідливої або підозрюваної шкідливої мутації гена BRCA або 2) геномна нестабільність і прогресування через > 6 місяців після відповіді на останню хімістерапію на основі препаратів платини.

<sup>v</sup> Для пацієнток зі шкідливою мутацією гена BRCA зародкової лінії та (або) його соматичною мутацією (виявлено за допомогою схваленого FDA тесту або іншого валідованого тесту, проведеного в установі, схваленій CLIA) на пізній стадії раку яєчників, які пройшли лікування двома або більше лініями хімістерапії.

<sup>w</sup> Для пацієнток зі шкідливою мутацією гена BRCA зародкової лінії та (або) його соматичною мутацією (виявлено за допомогою схваленого FDA тесту або іншого валідованого тесту, проведеного в установі, схваленій CLIA) на пізній стадії раку яєчників, які пройшли лікування двома або більше лініями хімістерапії.

<sup>x</sup> Валідоване молекулярне дослідження слід проводити в установі, схваленій CLIA, з використанням останнього доступного зразка пухлинної тканини. Рекомендується, щоб молекулярний аналіз пухлини включав принаймні дослідження для виявлення потенційної користі від таргетної терапії, яка має пухлиноспецифічну користь або користь, яка не залежить від типу пухлини, включно з категоріями пухлини за статусом BRCA1/2, HRD, MSI, MMR, BRAF, FRα, RET, NTRK, якщо попереднє обстеження не включало визначення цих маркерів. Більш комплексне обстеження може бути особливо важливим у разі менш поширених форм раку яєчників (LCOC), для терапії яких схвалено обмежену кількість варіантів ([див. OV-B](#)).

<sup>y</sup> Для пацієнток, які раніше отримували таксані.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

## Використана література

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ  
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428.
- <sup>2</sup> Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402.
- <sup>3</sup> Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
- <sup>4</sup> Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505.
- <sup>5</sup> Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284.
- <sup>6</sup> Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085.
- <sup>7</sup> Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-1961.
- <sup>8</sup> Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:710-722.
- <sup>9</sup> von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467.
- <sup>10</sup> Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
- <sup>11</sup> Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045.
- <sup>12</sup> Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329.
- <sup>13</sup> Pfisterer J, Dean AP, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer. A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 933O.
- <sup>14</sup> Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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;361:2099-2106.
- <sup>15</sup> Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791.
- <sup>16</sup> Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
- <sup>17</sup> Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171.
- <sup>18</sup> Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.
- <sup>19</sup> Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
- <sup>20</sup> Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364.
- <sup>21</sup> 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;374:1331-1338.
- <sup>22</sup> Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1409-1419.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY  
REFERENCES

- 23 Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:636-648.
- 24 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
- 25 Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37.
- 26 Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-78.
- 27 Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2881-2887.
- 28 Salama A, Li S, Macrae E, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904.
- 29 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour agnostic efficacy and safety of selengatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid: a global, phase 1/2, multicentre, open-label trial (LIBRETTO-001). *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.
- 30 Gershenson DM, Miller A, Brady W, et al. A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl\_5):Abstract LBA61.
- 31 Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, Fallopian tube, or primary peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762.
- 32 Grisham RN, Vergote I, Banerjee SN, et al. Molecular results and potential biomarkers identified from MILO/ENGOT-ov11 phase 3 study of binimetinib versus physician's choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(15\_suppl), 5519-5519.
- 33 Berton D, Banerjee S, Cavigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol*, 2021;39(15\_suppl):2564-2564.
- 34 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- 35 Barber EL, Zsiros E, Lurain JR, et al. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:258-264.
- 36 Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
- 37 Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
- 38 Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
- 39 Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
- 40 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;32:1302-1308.
- 41 Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
- 42 Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
- 43 Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.
- 44 Matulonis UA, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FR $\alpha$ ) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. *J Clin Oncol* 2022;40:5512.
- 45 Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1247-1258.
- 46 Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Ovarian Res* 2020;13:14.
- 47 Roque DM, Siegel E, Buza N, et al. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone  $\pm$  biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Br J Cancer* 2022;126:1695-1703.
- 48 O'Malley D, Oaknin A, Matulonis U, et al. Mirvetuximab soravtansine and bevacizumab in folate receptor alpha-positive ovarian cancer: efficacy in patients with and without prior bevacizumab [abstract]. International Gynecologic Cancer Society Annual Meeting 2022; Abstract 496.
- 49 O'Malley D, Matulonis UA, Birrer MJ, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR $\alpha$ )-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2020;157:379-385.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

## MANAGEMENT OF DRUG REACTIONS

### Overview

- Virtually all drugs used in oncology have the potential to cause adverse drug reactions while being infused, which can be classified as either infusion or allergic reactions.<sup>1</sup>
  - Infusion reactions are often characterized by milder symptoms (eg, hot flushing, rash).
  - Hypersensitivity (allergic) reactions are often characterized by more severe symptoms (eg, shortness of breath, generalized hives/itching, changes in blood pressure).
- Most adverse drug reactions that occur are mild reactions, but more severe reactions can occur.<sup>2,3</sup>
  - Anaphylaxis is a rare type of very severe allergic reaction that can occur with the platinum and taxane agents (and others less commonly), can cause cardiovascular collapse, and can be life-threatening.<sup>4-6</sup>
  - Drug reactions can occur either during the infusion or following completion of the infusion (and can even occur days later).
- In gynecologic oncology treatment, drugs that more commonly cause adverse reactions include carboplatin, cisplatin, docetaxel, liposomal doxorubicin, oxaliplatin, and paclitaxel.<sup>1</sup>
  - Adverse reactions associated with taxane drugs (ie, docetaxel, paclitaxel) and biotherapeutic agents tend to be infusion-related often attributed to cremophor in paclitaxel and tend to occur during the first few cycles of treatment (although they can be seen during any infusion regardless of how many previous cycles were administered).
  - Adverse reactions associated with platinum drugs (ie, carboplatin, cisplatin), a true allergy, tend to occur following re-exposure to the inciting drug or less commonly at the completion of initial chemotherapy (ie, cycle 6 of a planned 6 treatments).<sup>3</sup>

### Preparation for a possible drug reaction

- Patients and their families should be counseled about the possibility of a drug reaction and the signs and symptoms of one. Patients should be told to report any signs and symptoms of a drug reaction, especially after they have left the clinic (ie, delayed rash).
- Clinicians and nursing staff should be prepared for the possibility of a drug reaction every time a patient is infused with a drug. Standing orders should be written for immediate intervention in case a severe drug reaction occurs and the treatment area should have appropriate medical equipment in case of a life-threatening reaction.<sup>5</sup>
- Epinephrine (intramuscular 0.3 mL of 1 mg/mL solution/Epipen) should be used for any patient experiencing hypotension (systolic blood pressure of <90 mm Hg) with or without other symptoms of an allergic/hypersensitivity reaction during or shortly after any chemotherapy drug treatment. In the setting of acute cardiopulmonary arrest, standard resuscitation (advanced cardiovascular life support [ACLS]) procedures should be followed.
- Desensitization refers to a process of rendering the patient less likely to react in response to an allergen and can be considered an option for patients who have had drug reactions.<sup>1,7-10</sup>
- If a patient has previously had a very severe life-threatening reaction, the implicated drug should not be used again unless under guidance of an allergist or specialist with desensitization experience.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2А, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Continued on OV-D, 2 of 7](#)

[References on OV-D, 3 of 7](#)

## MANAGEMENT OF DRUG REACTIONS

### Infusion Reactions

- Symptoms include: hot flushing, rash, fever, chest tightness, mild blood pressure changes, back pain, and chills.
- Symptoms usually can be treated by decreasing the infusion rate and resolve quickly after stopping the infusion. However, patients who have had mild reactions to carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin may develop more serious reactions even when the platinum drug is slowly infused; therefore, consider consultation with an allergist.<sup>11</sup>
- Infusion reactions are more common with paclitaxel (27% of patients); however, mild reactions can occur with liposomal doxorubicin.<sup>11</sup>
- If an infusion reaction has previously occurred in response to a taxane:
  - ▶ For mild infusion reactions (eg, flushing, rash, chills), patients may be rechallenged with the taxane if:
    - 1) the patient, physician, and nursing staff are all comfortable with this plan;
    - 2) the patient has been counseled appropriately; and
    - 3) emergency equipment is available in the clinic area.
  - ▶ Typically the taxane infusion can be restarted at a much slower rate, and the rate can be slowly increased as tolerated as per the treating clinician's judgment.<sup>7,12</sup> Note that this slow infusion is different from desensitization.
  - ▶ Many institutions have nursing policies that stipulate how to reinfuse the drug if the patient has had a prior infusion reaction.

### Allergic Reactions (ie, True Drug Allergies)

- Symptoms include: rash, edema, shortness of breath (bronchospasm), syncope or pre-syncope, chest pain, tachycardia, hives/itching, changes in blood pressure, nausea, vomiting, chills, changes in bowel function, and occasionally feeling of impending doom.
- Symptoms may continue to persist after stopping infusion and/or after treatment interventions.
- Allergic reactions are more common with platinum drugs such as carboplatin (16% of patients), cisplatin, and oxaliplatin.<sup>12</sup> Mild reactions can occur with platinum agents.<sup>12</sup>
- Patients who are at higher risk of developing a hypersensitivity (allergic) reaction include those in the following settings:
  - ▶ Re-introduction of the drug after a period of no exposure and following multiple cycles of the drug during the first and subsequent exposures
  - ▶ IV administration of the drug rather than oral or IP administration
  - ▶ Those with allergies to other drugs
  - ▶ Those who have previously had a reaction
- If an allergic reaction has previously occurred:
  - ▶ Consider consultation with an allergist (or qualified medical or gynecologic oncologist) and skin testing for patients who have experienced a platinum reaction (eg, carboplatin-hypersensitivity reaction).<sup>12-14</sup>
  - ▶ Patients who have had mild reactions may develop more serious reactions even when the platinum drug is slowly infused.<sup>12</sup>
  - ▶ For more severe or life-threatening reactions—such as those involving blood pressure changes, dyspnea, tachycardia, widespread urticaria, anaphylaxis, or hypoxia—the implicated drug should not be used again unless under guidance of a specialist with desensitization experience.
  - ▶ If it is appropriate to give the drug again, patients should be desensitized prior to resuming chemotherapy even if the symptoms have resolved. Patients must be desensitized with each infusion if they previously had a drug reaction.<sup>1,7-10</sup>

### [References on OV-D, 3 of 7](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2А, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

**MANAGEMENT OF DRUG REACTIONS  
REFERENCES**

- <sup>1</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580.
- <sup>2</sup> Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382.
- <sup>3</sup> Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145.
- <sup>4</sup> Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5.
- <sup>5</sup> Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191.
- <sup>6</sup> Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380.
- <sup>7</sup> Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-397.
- <sup>8</sup> Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-hour 12 step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376.
- <sup>9</sup> Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Research Clin Oncol* 2004;130:25-28.
- <sup>10</sup> Rose PG, Metz C, Link N. Desensitization with oxaliplatin in patients intolerant of carboplatin desensitization. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1603-1606.
- <sup>11</sup> Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436.
- <sup>12</sup> Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609.
- <sup>13</sup> Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614.
- <sup>14</sup> Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129.

[Див. «Реакція на препарати платини» на сторінці OV-D, 4 із 7](#)

[Див. «Реакції на таксані, ліпосомальний доксорубіцин або біотерапевтичні препарати» на сторінці OV-D, 6 із 7](#)

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2А, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ЛІКУВАННЯ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

РЕАКЦІЇ НА  
ПРЕПАРАТИ  
ПЛАТИНИ

РЕАКЦІЯ

ВЕДЕННЯ / ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТКИ<sup>3</sup>

Перше за-  
стосування  
(пациєнтки,  
які раніше  
не отри-  
мували  
препарати  
платини)

- Знизити швидкість інфузії
  - Симптоми часто швидко минають після припинення інфузії
- Призначити H1-гістаміноблокатор<sup>3</sup>

- Розглянути можливість консультації алерголога<sup>5</sup>
- Якщо персонал згоден і життєво важливі показники пацієнтки залишаються стабільними, виконати провокаційну пробу на препарат платини
  - Провести премедикацію H1-гістаміноблокатором, кортикостероїдами, H2-гістаміноблокаторами<sup>3</sup>

Друге або  
подальше  
застосу-  
вання

- Припинити інфузію
- Призначити H1-гістаміноблокатор<sup>3</sup> для усунення симптомів
- Кортикостероїд ± адреналін внутрішньом'язово (в/м)<sup>4</sup>, якщо симптоми не зникають швидко

- Розглянути можливість консультації алерголога
- Не виконувати провокаційну пробу / повторно не вводити препарат до оцінки спеціаліста з досвідом проведення десенсибілізації
- Визнати пацієнту потенційним кандидатом на проведення десенсибілізації<sup>6, 7</sup> під час кожної інфузії

В/в або в/o  
Реакції на  
препарати  
платини

Легка реакція<sup>1</sup>  
(припливи,  
висип, свербіж)

Друге або  
подальше  
застосу-  
вання

Тяжка реакція<sup>2</sup>  
(задишка, зміни артеріального тиску, що потребують лікування, задишка, симптоми з боку ШКТ [нудота, блювання])

Реакція, що загрожує життю<sup>2</sup>  
(тобто анафілаксія) (гострий початок, генералізована крапив'янка, дихальна недостатність, тяжка артеріальна гіпотензія, симптоми з боку ШКТ [нудота, блювання])

[Див. OV-D, 5 із 7](#)

[Див. OV-D, 5 із 7](#)

[Див. «Реакції на таксані, ліпосомальний доксорубіцин або біотерапевтичні препарати» на сторінці OV-D, 6 із 7](#)

<sup>1</sup> Більшість легких реакцій є інфузійними реакціями й частіше виникають внаслідок застосування таксанів (тобто доцетакселу, паклітакселу), але також можуть виникати в разі застосування препаратів платини (тобто карбоплатину, цисплатину).

<sup>2</sup> Найтяжчі реакції є алергічними реакціями й частіше виникають у разі застосування препаратів платини.

<sup>3</sup> H1-гістаміноблокатор (наприклад, дифенгідромін, гідроксизин); H2-гістаміноблокатори (наприклад, циметидин, фамотидин); кортикостероїди (наприклад, метилпреднізолон, гідрокортизон, дексаметазон).

<sup>4</sup> У разі гострої зупинки серця й дихання слід дотримуватися стандартних реанімаційних заходів (спеціалізованої серцево-легеневої реанімації).

<sup>5</sup> У разі повторного застосування препарату легкі реакції можуть прогресувати до тяжких. Консультація алерголога може передбачати проведення шкірної проби й оцінку сенсибілізації, а також ризику подальших, більш тяжких, реакцій.

<sup>6</sup> Бажаним є скерування до наукового центру з досвідом проведення десенсибілізації.

<sup>7</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

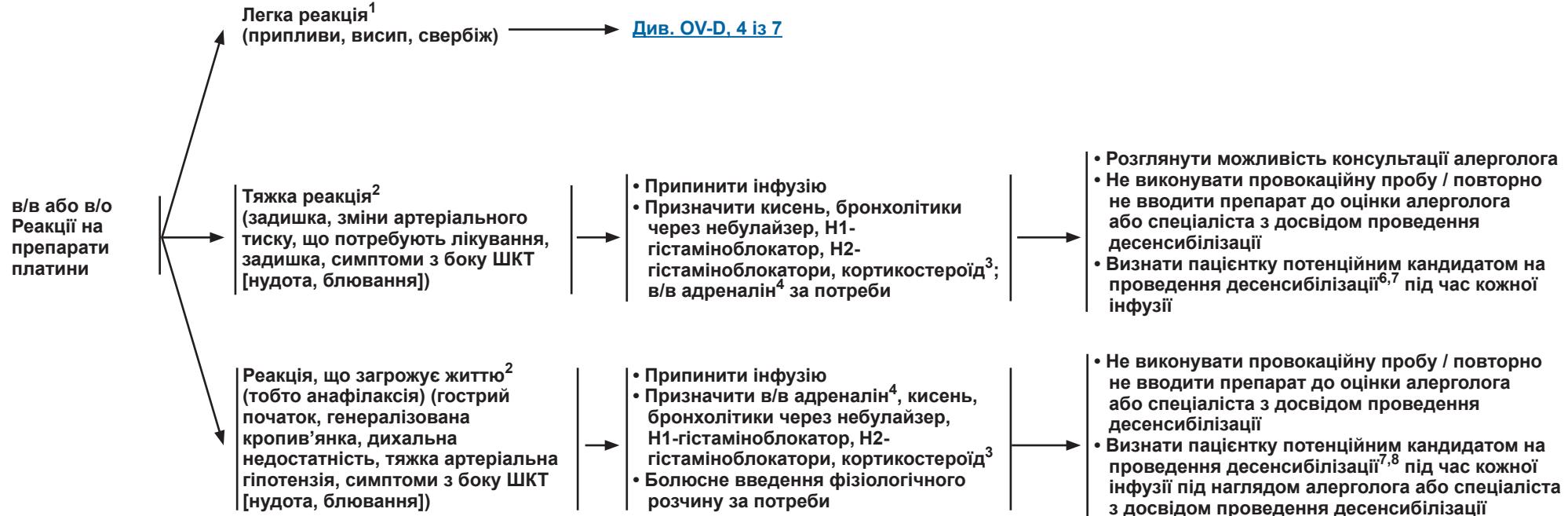
Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

ЛІКУВАННЯ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

РЕАКЦІЇ НА  
ПРЕПАРАТИ  
ПЛАТИНИ

РЕАКЦІЯ

ВЕДЕННЯ / ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТКИ<sup>3</sup>



[Див. «Реакції на таксані, ліпосомальний доксорубіцин або біотерапевтичні препарати» на сторінці OV-D, 6 із 7](#)

<sup>1</sup> Більшість легких реакцій є інфузійними реакціями й частіше виникають внаслідок застосування таксанів (тобто доцетакселу, паклітакселу), але також можуть виникати в разі застосування препаратів платини (тобто карбоплатину, цисплатину).

<sup>2</sup> Найтяжкі реакції є алергічними реакціями й частіше виникають у разі застосування препаратів платини.

<sup>3</sup> H1-гістаміноблокатор (наприклад, дифенгідрамін, гідроксизин); H2-гістаміноблокатори (наприклад, циметидин, фамотидин); кортикостероїди (наприклад, метилпреднізолон, гідрокортизон, дексаметазон).

<sup>4</sup> У разі гострої зупинки серця й дихання слід дотримуватися стандартних реанімаційних заходів (спеціалізованої серцево-легеневої реанімації).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

<sup>6</sup> Бажаним є скерування до наукового центру з досвідом проведення десенсибілізації.

<sup>7</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

<sup>8</sup> Як для таксанів, так і для аналогів препаратів платини бажано, щоб кожна пацієнтки з реакцією, що загрожує життю, була обстежена й направлена до наукового центру, якщо препарат все ще вважається препаратом першої лінії.

ЛІКУВАННЯ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

РЕАКЦІЇ НА ТАКСАНИ, РЕАКЦІЯ  
ЛІПОСОМАЛЬНИЙ  
ДОКСОРУБІЦИН АБО  
БІОТЕРАПЕВТИЧНІ  
ПРЕПАРАТИ

ВЕДЕННЯ / ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТКИ<sup>3</sup>

В/в або в/о  
Реакції на  
таксани,  
ліпосомальний  
доксорубіцин  
або  
біотерапевтичні  
препарати

Легка реакція<sup>1</sup>  
(припливи, висип, свербіж, біль  
у грудній клітці / животі / ділянці  
тазу / спині)

- Припинити інфузію
  - Симптоми часто швидко минають після припинення інфузії
- Призначити H1-гістаміноблокатор<sup>3</sup> для усунення симптомів

- Якщо персонал згоден і життєво важливі показники залишаються стабільними, виконати провокаційну пробу на препарат з меншою швидкістю інфузії<sup>9</sup>
  - Провести премедикацію H1-гістаміноблокатором, кортикостероїдами, H2-гістаміноблокаторами<sup>3</sup>

- У разі повторної легкої реакції не виконувати провокаційну пробу / не вводити препарат повторно
- Визнати пацієнту потенційним кандидатом на проведення десенсибілізації<sup>7, 9</sup> під час кожної інфузії

Тяжка реакція<sup>2</sup>  
(задишка, зміни артеріального тиску, що потребують лікування, задишка, симптоми з боку ШКТ [нудота, блювання], біль у грудній клітці / животі / ділянці тазу / спині, відчуття наближення смерті / тривоги / чогось поганого)

[Див. OV-D, 7 із 7](#)

Реакція, що загрожує життю<sup>2</sup> (тобто анафілаксія)  
(гострий початок, генералізована крапив'янка, дихальна недостатність, тяжка артеріальна гіпотензія, симптоми з боку ШКТ [нудота, блювання], біль у грудній клітці / животі / ділянці тазу / спині, відчуття наближення смерті / тривоги / чогось поганого)

[Див. OV-D, 7 із 7](#)

<sup>1</sup> Більшість легких реакцій є інфузійними реакціями й частіше виникають внаслідок застосування таксанів (тобто доцетакселу, паклітакселу), але також можуть виникати в разі застосування препаратів платини (тобто карбоплатину, цисплатину).

<sup>2</sup> Найтяжчі реакції є алергічними реакціями й частіше виникають у разі застосування препаратів платини.

<sup>3</sup> H1-гістаміноблокатор (наприклад, дифенгідромін, гідроксизин); H2-гістаміноблокатори (наприклад, циметидин, фамотидин); кортикостероїди (наприклад, метилпреднізолон, гідрокортизон, дексаметазон).

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Див. «Реакція на препарати платини» на сторінці OV-D, 4 з 7](#)

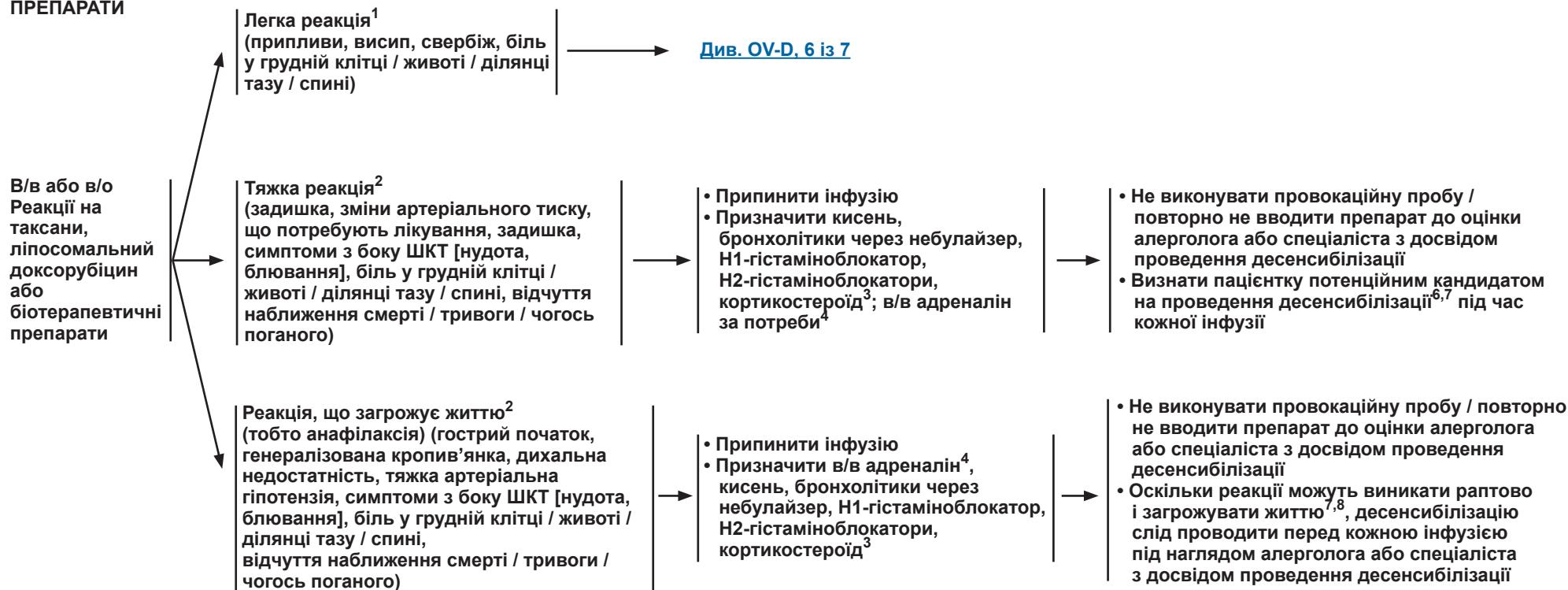
<sup>7</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

<sup>9</sup> Розглянуту можливість переходу на паклітаксел (зв'язаний з альбуміном) через медичну необхідність (тобто реакції гіперчувствливості) або розглянути можливість переходу на доцетаксел; проте немає даних, які б підтверджували доцільність переходу на інші таксані. Було зареєстровано перехресні реакції, що загрожують життю. Деякі реакції на паклітаксел можуть виникати через розчинник.

ЛІКУВАННЯ РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

РЕАКЦІЇ НА ТАКСАНИ, РЕАКЦІЯ  
ЛІПОСОМАЛЬНИЙ  
ДОКСОРУБІЦИН АБО  
БІОТЕРАПЕВТИЧНІ  
ПРЕПАРАТИ

ВЕДЕННЯ / ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТКИ<sup>3</sup>



[Див. «Реакція на препарати платини» на сторінці OV-D, 4 з 7](#)

<sup>1</sup> Більшість легких реакцій є інфузійними реакціями й частіше виникають внаслідок застосування таксанів (тобто доцетакселу, паклітакселу), але також можуть виникати в разі застосування препаратів платини (тобто карбоплатину, цисплатину).

<sup>2</sup> Найтяжчі реакції є алергічними реакціями й частіше виникають у разі застосування препаратів платини.

<sup>3</sup> H1-гістаміноблокатор (наприклад, дифенгідрамін, гідроксизин); H2-гістаміноблокатори (наприклад, циметидин, фамотидин); кортикостероїди (наприклад, метилпреднізолон, гідрокортизон, дексаметазон).

<sup>4</sup> У разі гострої зупинки серця й дихання слід дотримуватися стандартних реанімаційних заходів (спеціалізованої серцево-легеневої реанімації).

<sup>6</sup> Бажаним є скерування до наукового центру з досвідом проведення десенсибілізації.

<sup>7</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

<sup>8</sup> Як для таксанів, так і для аналогів препаратів платини бажано, щоб кожна пацієнтка з реакцією, що загрожує життю, була обстежена й направлена до наукового центру, якщо препарат все ще вважається препаратом першої лінії.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

**ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ВООЗ<sup>1, 2</sup>**

<b>Серозні пухлини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Серозна цистаденома</li> <li>Серозна аденофіброма</li> <li>Серозна поверхнева папілома</li> <li>Серозна гранична пухлина / атипова проліферативна серозна пухлина</li> <li>Серозна гранична пухлина — мікропапілярний варіант / неінвазивна серозна карцинома низького ступеня злюкінності</li> <li>Серозний рак низького ступеня злюкінності</li> <li>Серозний рак високого ступеня злюкінності</li> </ul>	Доброїкісна Доброїкісна Доброїкісна Границя  Карцинома <i>in situ</i> / інтраепітіельна неоплазія III ступеня Злюкісна Злюкісна	<b>Пухлини Бреннера</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пухлина Бреннера</li> <li>Границя пухлина Бреннера / атипова проліферативна пухлина Бреннера</li> <li>Злюкісна пухлина Бреннера</li> </ul>	Доброїкісна Границя  Злюкісна
<b>Муцинозні пухлини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Муцинозна цистаденома</li> <li>Муцинозна аденофіброма</li> <li>Муцинозна гранична пухлина / атипова проліферативна муцинозна пухлина</li> <li>Муцинозна карцинома</li> </ul>	Доброїкісна Доброїкісна Границя  Злюкісна	<b>Серозно-муцинозні пухлини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Серозно-муцинозна цистаденома</li> <li>Серозно-муцинозна аденофіброма</li> <li>Серозно-муцинозна гранична пухлина / атипова проліферативна серозно-муцинозна пухлина</li> <li>Серозно-муцинозна карцинома</li> </ul>	Доброїкісна Доброїкісна Границя  Злюкісна
<b>Ендометрійдні пухлини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ендометрійдна кіста</li> <li>Ендометрійдна цистаденома</li> <li>Ендометрійдна аденофіброма</li> <li>Ендометрійдна гранична пухлина / атипова проліферативна ендометрійдна пухлина</li> <li>Ендометрійдна карцинома</li> </ul>	Доброїкісна Доброїкісна Доброїкісна Границя  Злюкісна	<b>Мезенхімальні пухлини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ендометрійдна стромальна саркома низького ступеня злюкінності</li> <li>Ендометрійдна стромальна саркома високого ступеня злюкінності</li> </ul>	Злюкісна Злюкісна
<b>Світлоклітинні пухлини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Світлоклітинна цистаденома</li> <li>Світлоклітинна аденофіброма</li> <li>Світлоклітинна гранична пухлина / атипова проліферативна світлоклітинна пухлина</li> <li>Світлоклітинна карцинома</li> </ul>	Доброїкісна Доброїкісна Границя  Злюкісна	<b>Змішані епітеліальні та мезенхімальні пухлини</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аденосаркома</li> <li>Карциносаркома</li> </ul>	Злюкісна Злюкісна

<sup>1</sup> Цитується з дозволу Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.<sup>2</sup> Границя — неуточненої етіології, потенційно злюкісна або невстановленого характеру.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Продовження](#)

ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ВООЗ<sup>1, 2</sup>

<b>Пухлини строми статевого тяжа</b> <b>чисті стромальні пухлини</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Фіброма</li> <li>Клітинна фіброма</li> <li>Текома</li> <li>Лютейнізована текома, асоційована зі склерозуючим перитонітом</li> <li>Фібросаркома</li> <li>Склерозуюча стромальна пухлина</li> <li>Персподібно-клітинна стромальна пухлина</li> <li>Мікрокістозна стромальна пухлина</li> <li>Пухлина з клітин Лейдіга</li> <li>Адренокортикоїдна аденона яєчника</li> <li>Адренокортикоїдна аденона яєчника, злюкісна</li> </ul>	<p>Доброякісна</p> <p>Гранична</p> <p>Доброякісна</p> <p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Доброякісна</p> <p>Доброякісна</p> <p>Доброякісна</p> <p>Доброякісна</p> <p>Доброякісна</p>	<p>Злюкісна</p>	<p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p>	<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Гранична</p>	
<b>Пухлини строми статевого тяжа</b> <b>чисті пухлини статевого тяжа</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гранульозоклітинна пухлина в дорослих</li> <li>Ювенільна гранульозоклітинна пухлина</li> <li>Пухлина з клітин Сертолі</li> <li>Пухлина статевого тяжа з кільцевими канальцями</li> </ul>	<p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Гранична</p> <p>Гранична</p>		<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Злюкісна</p>	<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Злюкісна</p>	<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p>
<b>Змішані пухлини строми статевого тяжа</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Пухлини з клітин Сертолі — Лейдіга           <ul style="list-style-type: none"> <li>Високодиференційовані</li> <li>Помірно диференційовані               <ul style="list-style-type: none"> <li>3 гетерологічними елементами</li> </ul> </li> <li>Низькодиференційовані               <ul style="list-style-type: none"> <li>3 гетерологічними елементами</li> </ul> </li> <li>Сіткоподібні               <ul style="list-style-type: none"> <li>3 гетерологічними елементами</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Пухлини строми статевого тяжа, неуточнені</li> </ul>	<p>Доброякісна</p> <p>Гранична</p> <p>Гранична</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Гранична</p> <p>Гранична</p>	<p>Гранична</p>	<p>Гранична</p>	<p>Доброякісна</p>	
<b>Герміогенні пухлини</b>					
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Дисгермінома</li> <li>Пухлина жовткового мішка</li> <li>Ембріональна карцинома</li> <li>Негестаційна хоріокарцинома</li> <li>Зріла тератома</li> <li>Незріла тератома</li> <li>Змішана герміогенна пухлина</li> </ul>	<p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p>	<p>Інші пухлини</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аденома сітки яєчника</li> <li>Аденокарцинома сітки яєчника</li> <li>Вольфієвська пухлина</li> <li>Дрібноклітинна карцинома, гіперкальціємічний тип</li> <li>Дрібноклітинна карцинома, легеневий тип</li> <li>Пухлина Вільмса</li> <li>Парагангліома</li> <li>Солідне псевдопапілярне новоутворення</li> </ul>	<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p>
<b>Монодермальна тератома та пухлини соматичного типу з дермоїдної кісти</b>					<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Злюкісна</p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Струма яєчника, доброякісна</li> <li>Струма яєчника, злюкісна</li> <li>Карциноїд           <ul style="list-style-type: none"> <li>Струмальний карциноїд</li> <li>Муцинозний карциноїд</li> </ul> </li> <li>Пухлини нейроектодермального типу</li> <li>Пухлини сальних залоз           <ul style="list-style-type: none"> <li>Аденома сальної залози</li> <li>Карцинома сальної залози</li> </ul> </li> <li>Інші рідкісні монодермальні тератоми</li> <li>Карциноми           <ul style="list-style-type: none"> <li>Плоскоклітинна карцинома</li> <li>Інші</li> </ul> </li> </ul>	<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Злюкісна</p> <p>Гранична</p> <p>Злюкісна</p>	<p>Мезотеліальні пухлини</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Аденоматоїдна пухлина</li> <li>Мезотеліома</li> </ul>	<p>Доброякісна</p> <p>Злюкісна</p>
<b>Пухлини м'яких тканин</b>					<p>Доброякісна</p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Міксома</li> <li>Інші</li> </ul>			
<b>Пухлиноподібне розростання</b>					
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Кіста фолікула</li> <li>Кіста жовтого тіла</li> <li>Велика солітарна лютейнізована фолікулярна кіста</li> <li>Лютейнова гіперреакція</li> <li>Лютеома вагітності</li> <li>Гіперплазія строми</li> <li>Гіпертекоз строми</li> <li>Фіброматоз</li> <li>Масивний набряк</li> <li>Гіперплазія клітин Лейдіга</li> <li>Інші</li> </ul>			
<b>Лімфоїдні та міелоїдні пухлини</b>					<p>Злюкісна</p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Лімфоми</li> <li>Плазмоцитома</li> <li>Міелоїдні новоутворення</li> </ul>			

<sup>1</sup> Цитується з дозволу Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

<sup>2</sup> Гранична — неуточненої етіології, потенційно злюкісна або невстановленого характеру.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження. Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



## Стадіювання

### Таблиця 1

Американський об'єднаний комітет з вивчення раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Система стадіювання раку яєчників, фаллопієвих труб і первинного перитонеального раку за TNM і FIGO (8-е вид., 2017 р.)

#### Первинна пухлина (T)

TNM	FIGO	TNM	FIGO	
TX	Неможливо оцінити первинну пухлину	T2	II	Пухлина поширюється на один або обидва яєчники або фаллопієві труби з поширенням на малий таз нижче рівня входу в таз або первинний перитонеальний рак
T0	Немає ознак первинної пухлини	T2a	IIIA	Поширення та (або) відсіви на матці та (або) фаллопієвих трубах і (або) яєчниках
T1	I	T2b	IIIB	Поширення та (або) відсіви на інші тканини тазу
T1a	IA	T3	III	Пухлина поширюється на один або обидва яєчники або фаллопієві труби, або первинний перитонеальний рак із мікроскопічно підтвердженим перитонеальним метастазуванням за межі тазу та (або) метастазуванням в заочеревинні (тазові та (або) парааортальні) лімфатичні вузли
T1b	IB	T3a	IIIA2	Мікроскопічне позатазове (вище рівня входу в таз) ураження очеревини з метастазами в лімфатичні вузли заочеревинного простору або без них
T1c	IC	T3b	IIIB	Макроскопічні метастази в очеревину, що виходять за межі малого тазу, розміром 2 см або менше в найбільшому вимірі, із метастазами в лімфатичні вузли заочеревинного простору або без них
T1c1	IC1	T3c	IIIC	Макроскопічні метастази в очеревину, що виходять за межі малого тазу, розміром більше 2 см у найбільшому вимірі, із метастазами в лімфатичні вузли заочеревинного простору або без них (включає поширення пухлини на капсулу печінки та селезінки без ураження паренхіми обох органів)
T1c2	IC2			
T1c3	IC3			

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник AJCC зі стадіювання раку, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Продовження](#)



## Стадіювання

### Таблиця 1 (продовження)

Американський об'єднаний комітет з вивчення раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC)

Система стадіювання раку яєчників, фаллопієвих труб і первинного перитонеального раку за TNM і FIGO (8-е вид., 2017 р.)

#### Регіонарні лімфатичні вузли (N)

TNM	FIGO	
NX		Неможливо оцінити регіонарні лімфатичні вузли
N0		Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N0(i+)		Ізольовані скupчення пухлинних клітин у регіонарних лімфатичних вузлах розміром не більше 0,2 мм
N1	IIIA1	Позитивні лише лімфатичні вузли заочеревинного простору (гістологічно підтвердженні)
N1a	IIIA1i	Метастази до 10 мм у найбільшому вимірі включно
N1b	IIIA1ii	Метастази більше 10 мм у найбільшому вимірі

#### Віддалені метастази (M)

TNM	FIGO	
M0		Немає віддалених метастазів
M1	IV	Віддалені метастази, включно з плевральним випотом із позитивними результатами цитологічного дослідження; метастази в паренхімі печінки або селезінки; метастази в органи за межами черевної порожнини (включно з паховими лімфатичними вузлами та лімфатичними вузлами за межами черевної порожнини); трансмуральне ураження кишечника
M1a	IVA	Плевральний випіт із позитивними результатами цитологічного дослідження
M1b	IVB	Метастази в паренхімі печінки або селезінки; метастази в органи за межами черевної порожнини (включно з паховими лімфатичними вузлами та лімфатичними вузлами за межами черевної порожнини); трансмуральне ураження кишечника

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник AJCC зі стадіювання раку, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

[Продовження](#)



## Стадіювання

Таблиця 2. Прогностичні групи AJCC

Система стадіювання раку яєчників, фалlopієвих труб і первинного перитонеального раку за TNM і FIGO (8-е вид., 2017 р.)

	T	N	M
<b>Стадія I</b>	T1	N0	M0
<b>Стадія IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Стадія IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Стадія IC</b>	T1c	N0	M0
<b>Стадія II</b>	T2	N0	M0
<b>Стадія IIA</b>	T2a	N0	M0
<b>Стадія IIB</b>	T2b	N0	M0
<b>Стадія IIIA1</b>	T1/T2	N1	M0
<b>Стадія IIIA2</b>	T3a	NX/N0/N1	M0
<b>Стадія IIIB</b>	T3b	NX/N0/N1	M0
<b>Стадія IIIC</b>	T3c	NX/N0/N1	M0
<b>Стадія IV</b>	Будь-яка T	Будь-яка N	M1
<b>Стадія IVA</b>	Будь-яка T	Будь-яка N	M1a
<b>Стадія IVB</b>	Будь-яка T	Будь-яка N	M1b

Використовується з дозволу American College of Surgeons, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (Посібник AJCC зі стадіювання раку, восьме видання) (2017), опублікований Springer International Publishing.

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.

Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ACLS	спеціалізована серцево-легенева реанімація (advanced cardiovascular life support)	MSI	мікросателітна нестабільність (microsatellite instability)
AUC	площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve)	MSI-H	висока мікросателітна нестабільність (Microsatellite Instability-High)
ДСО	двостороння сальпінгоофоректомія	PARPi	інгібітори PARP
ЗАК	загальний аналіз крові	PET	позитронно-емісійна томографія
CEA	карциноембріональний антиген (carcinoembryonic antigen)	ЧВ	часткова відповідь
ПВ	повна відповідь	REI	репродуктивна ендокринологія та безпліддя (reproductive endocrinology and infertility)
dMMR	дефіцит системи репарації неспарених основ (Mismatch Repair Deficient)	RRSO	сальпінгоофоректомія з метою зниження ризику (risk-reducing salpingo-oophorectomy)
ТГАБ	тонкоголкова аспіраційна біопсія	ПТ	променева терапія
ШК	шлунково-кишковий	SEE-FIM	роздин та ретельне дослідження бахромчастого кінця (sectioning and extensively examining the fimbriated end)
ТГК	трансплантація гемопоетичних клітин	STIC	серозна інтраепітеліальна карцинома маткових труб (serous tubal intraepithelial carcinoma)
HIPEC	гіпертермічна внутрішньоочеревинна хімістерапія (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)	МНП	мутаційне навантаження пухлини
HR	гомологічна рекомбінація (homologous recombination)	МНП-В	високе мутаційне навантаження пухлини
HRD	дефіцит гомологічної рекомбінації (homologous recombination deficiency)	OCO	одностороння сальпінгоофоректомія
IDS	проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини (interval debulking surgery)		
в/м	внутрішньом'язово		
в/о	внутрішньоочеревинно		
LCOC	менш поширені форми раку яєчників (less common ovarian cancers)		
ЛДГ	лактатдегідрогеназа		
ПП	печінкові проби		
LMP	пухлини з низьким злоякісним потенціалом (low malignant potential)		
МММТ	злоякісні змішані Мюллерівські пухлини яєчників (malignant mixed Müllerian tumor)		
MMR	репарація неспарених основ (mismatch repair)		

Примітка. Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
Клінічні дослідження. NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.

**Категорії доказовості та консенсус NCCN**

<b>Категорія 1</b>	Базується на доказах високого рівня, є єдиний консенсус NCCN щодо доцільності втручання
<b>Категорія 2A</b>	Базується на доказах нижчого рівня, є єдиний консенсус NCCN щодо доцільності втручання
<b>Категорія 2B</b>	Базується на доказах нижчого рівня, є консенсус NCCN щодо доцільності втручання
<b>Категорія 3</b>	Базується на доказах будь-якого рівня, члени NCCN мають серйозні розбіжності щодо доцільності втручання

Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.

**Категорії пріоритетів NCCN**

<b>Пріоритетне втручання</b>	Втручання, яке доведено має вищу ефективність, безпечність і доказовість і, якщо актуальні, є економічно більш виправданим
<b>Інше рекомендоване втручання</b>	Інші втручання, які можуть бути дещо менш ефективними, спричиняючи більшу токсичність або базуючись на менш надійних даних або є економічно виправданими значно меншою мірою для подібних результатів
<b>Корисні за певних обставин</b>	Інші втручання, які можна застосовувати в окремих популяціях пацієнтів (визначаються за рекомендаціями)

Усі рекомендації вважаються доцільними.

**Примітка.** Усім рекомендаціям присвоєно категорію 2A, якщо не зазначено інше.  
**Клінічні дослідження.** NCCN уважає, що найкраща тактика ведення будь-якого пацієнта, хворого на рак, — це клінічне дослідження.  
Участь у клінічних дослідженнях особливо заохочується.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 2.2023

## Рак яєчників

### Обговорення

#### Зміст

Зміст .....

MS-1

Огляд .....

MS-2

Критерії пошуку літератури й методологія оновлення рекомендацій .....

MS-3

Фактори ризику раку яєчників .....

MS-3

Фактори ризику для репродуктивної системи .....

MS-3

Фактори ризику, пов'язані з ожирінням, курінням, способом життя та довкіллям .....

MS-3

Фактори ризику, пов'язані із сімейним анамнезом, і генетичні фактори ризику .....

MS-4

Хірургічні втручання для зниження ризику для пацієнток із високим ризиком .....

MS-4

Серозна трубна інтраепітеліальна карцинома (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC) .....

MS-4

Скринінг .....

MS-5

Симптоми раку яєчників .....

MS-5

Скринінг за допомогою УЗД та (або) визначення в сироватці CA-125 .....

MS-5

Скринінг за допомогою інших тестів на біомаркери .....

MS-7

Протокол сальпінгоофоректомії з метою зниження ризику (RRSO) .....

MS-8

Рекомендоване обстеження .....

MS-10

Пацієнтки з клінічними об'єктивними / суб'єктивними ознаками .....

MS-10

Обстеження для пацієнток, скерованих із діагнозом, установленим за результатами попередньої операції .....

MS-16

Діагностика, патоморфологічний аналіз і стадіювання .....

MS-17

Гістологічні підтипи .....

MS-17

Стадіювання .....

MS-19

Молекулярні дослідження .....

MS-20

Первинне лікування .....

MS-22

Первинне хірургічне втручання .....

MS-22

Первинне лікування пацієнток, скерованих із діагнозом, установленим під час попередньої операції .....

MS-28

Ведення пацієнток після первинної операції .....	MS-29
Неoad'ювантна хіміотерапія .....	MS-51
Проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини після неoad'ювантної хіміотерапії інвазивного епітеліального раку яєчників .....	MS-65
Моніторинг відповіді на ад'ювантну системну терапію .....	MS-71
Варіанти ведення пацієнток після хіміотерапії першої лінії .....	MS-71
Реакції на лікарські засоби .....	MS-91
Променева терапія .....	MS-82
<b>Рекомендації щодо подальшого спостереження .....</b>	<b>MS-82</b>
Ведення пацієнток із підвищеним рівнем CA-125 .....	MS-83
<b>Рецидивне захворювання .....</b>	<b>MS-84</b>
Прийнятні методи лікування рецидивів .....	MS-85
<b>Менш поширені форми раку яєчників .....</b>	<b>MS-91</b>
Рекомендоване обстеження .....	MS-91
Хірургічне втручання .....	MS-92
Світлоклітинна карцинома .....	MS-92
Муцинозна карцинома .....	MS-93
Серозна карцинома низького ступеня злюкісності .....	MS-95
Епітеліальна карцинома ендометрію .....	MS-98
Злюкісні герміногенні пухлини .....	MS-99
Злюкісні пухлини строми статевого тяжа .....	MS-101
Карциносаркоми (злюкісні змішані мюллерівські пухлини) ..	MS-102
Границі епітеліальні пухлини (із низьким злюкісним потенціалом) .....	MS-103
<b>Резюме .....</b>	<b>MS-105</b>
<b>Рекомендована література .....</b>	<b>MS-107</b>
<b>Використана література .....</b>	<b>MS-109</b>



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 2.2023

## Рак яєчників

### Огляд

Новоутворення яєчників включають декілька патогістологічних утворень, причому на епітеліальний рак яєчників припадає більшість злоякісних новоутворень яєчників (блізько 90 %)<sup>1-4</sup>. Епітеліальний рак яєчників є головною причиною смерті поміж інших типів раку жіночих статевих органів у США та п'ятою за частотою причиною смертності від раку серед жінок у країні<sup>5</sup>. За попередніми оцінками, у 2022 році в Сполучених Штатах Америки буде поставлено 19 880 нових діагнозів та станеться 12 810 випадків смерті від цього злоякісного новоутворення<sup>5</sup>. 5-річна виживаність становить близько 49 %, хоча в окремих пацієнток із ранньою стадією захворювання та деякими гістологічними підтипами виживаність вища<sup>5-8</sup>. Приблизно половина пацієнток має віддалені прояви захворювання; однак деякі рідкісні підтипи, як-от світлоклітинний та ендометрійдний рак, із більшою ймовірністю діагностують на ранніх стадіях<sup>5-7,9</sup>.

У цих Рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку яєчників обговорюються види раку, що виникають у яєчнику, фаллопієвій трубі або очеревині, і містяться рекомендації для епітеліальних підтипів раку, включно з серозним раком, ендометрійдним раком, карциносаркомою (злоякісні змішані Мюллерівські пухлини (*malignant mixed Müllerian tumor, MMMT*) яєчника), світлоклітинні, муцинозні та граничні епітеліальні пухлини, також відомі як пухлини з низьким злоякісним потенціалом (*low malignant potential, LMP*). Рекомендації в першу чергу ґрунтуються на даних, отриманих від пацієнток з найпоширенішими підтипами раку — серозною карциномою високого ступеня злоякісності та ендометрійдною карциномою 2-го та 3-го ступенів. Цей документ також містить рекомендації для менш поширених форм раку яєчників (*less common ovarian cancers, LCOC*), зокрема, карциносаркоми, світлоклітинної карциноми, муцинозної карциноми, серозної карциноми низького ступеня злоякісності, ендометрійдної карциноми 1-го ступеня, граничних епітеліальних

пухлин і неепітеліальних підтипів, включно зі злоякісними пухлинами строми статевого тяжа та герміногенними пухлинами.

За визначенням, рекомендації NCCN Guidelines не можуть охоплювати всі можливі клінічні варіанти та не призначенні для заміни належного клінічного оцінювання або індивідуалізації лікування. Винятки із правил обговорювалися членами колегії в процесі розробки цих рекомендацій. Для виключення рідкісних клінічних випадків або станів із цих рекомендацій використовувалося правило 5 % (виключення клінічних сценаріїв, що становлять менше 5 % усіх випадків).

Discussion  
update in  
progress



### Критерії пошуку літератури й методологія оновлення рекомендацій

Перед оновленням цієї версії Рекомендацій NCCN Guidelines з раку яєчників було здійснено електронний пошук у базі даних PubMed для отримання ключової інформації з раку яєчників, опублікованої після попереднього оновлення Рекомендацій, з використанням таких пошукових термінів: ovarian (яєчниковий), АБО fallopian ( трубний), АБО primary and peritoneal (первинний і перитонеальний), АБО ovary (яєчник), АБО sex and cord-stromal (статевий тяж і строма статевого тяжа), або mullerian (Мюллерівський) і carcinoma (карцинома), АБО cancer (рак), АБО malignancy (зложікісне новоутворення), АБО malignancies (зложікісні новоутворення), АБО lesion (вогнище ураження), АБО tumor (пухлина). База даних PubMed була обрана тому, що вона досі є найбільш широко використовуваним ресурсом медичної літератури та індексує рецензовану біомедичну літературу<sup>10</sup>. Результати пошуку було звужено через вибір досліджень, які проводились за участю людей і результати яких було опубліковано англійською мовою. Статті також виключалися, якщо: 1) описані в статті досліджувані препарати не отримали схвалення Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA); 2) стаття не стосувалася безпосереднього вогнища ураження; 3) стаття була протоколом клінічного дослідження або 4) оглядова стаття не належала до систематичних оглядів. Результати пошуку були додатково звужені вибором публікацій, що повідомляють про дані клінічних досліджень, метааналізи та систематичні огляди клінічних досліджень, а також рекомендації з лікування, розроблені іншими організаціями.

Потенційну релевантність результатів пошуку в PubMed оцінювали вчені-онкологи і голови колегій, а список обраних статей відправляли колегії для розгляду та обговорення на засіданні колегії. Колегію також розглядалися та обговорювалися опубліковані матеріали, на які

є посилання в документі Institutional Review Comments, або матеріали, надіслані разом із запитом на розгляд. У цю версію розділу «Обговорення» включено дані з основних статей PubMed, а також статей із додаткових джерел, які вважаються актуальними для даних рекомендацій та обговорюються колегією (наприклад, електронні публікації перед друком, витяги з протоколів засідань). Рекомендації, для яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на доказах нижчого рівня та висновках експертів, розглянутих колегією. Повна інформація щодо розробки та оновлення Рекомендацій NCCN Guidelines доступна на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

### **Фактори ризику раку яєчників**

#### Фактори ризику для репродуктивної системи

Під час епідеміологічних досліджень було виявлено фактори ризику щодо розвитку раку яєчників<sup>4,11,12</sup>. Щонайменше 1 вагітність / розродження, застосування оральних контрацептивів і (або) годування грудьми знижує ризик раку на 30–60 %<sup>11,13–26</sup>. Навпаки, у жінок, що не вагітніли / не народжували дітей, ризик розвитку раку яєчників підвищується. Наявні дані свідчать, що постменопаузальна гормональна терапія й запальні захворювання органів малого тазу можуть підвищувати ризик розвитку раку яєчників<sup>11,27–37</sup>, хоча результати варіюють поміж дослідженнями<sup>38–41</sup>. Ризик розвитку граничних епітеліальних пухлин яєчників (також відомих як пухлини LMP) може підвищуватися після стимуляції яєчників для екстракорпорального запліднення<sup>32,42–46</sup>.

#### Фактори ризику, пов'язані з ожирінням, курінням, способом життя та довкіллям

Під час досліджень, що оцінювали ожиріння як фактор ризику раку яєчників, було отримано суперечливі результати<sup>47</sup>, що могло статися через зв'язки ожиріння та інших факторів ризику раку яєчників (наприклад, кількість вагітностей / пологів, застосування оральних



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 2.2023

## Рак яєчників

контрацептивів, статус жінки щодо менопаузи)<sup>23,48,49</sup>. Ризик, пов'язаний з ожирінням, може відрізнятися поміж підтипами раку яєчників і залежить від часу та причини збільшення ваги<sup>39,48-50</sup>. Куріння пов'язане з підвищеним ризиком розвитку муцинозних карцином, але зі зниженим ризиком розвитку світлоклітинних карцином<sup>11,51-55</sup>. Були досліджені фактори довкілля, як-от тальк<sup>56-66</sup>, але наразі достеменно не відомо, чи пов'язані вони з розвитком цього новоутворення.

### Фактори ризику, пов'язані із сімейним анамнезом, і генетичні фактори ризику

Обтяжений сімейний анамнез щодо раку яєчників (переважно в пацієнток, які мають двох або більше родичів першого ступеня спорідненості з раком яєчників), включно зі зв'язком з генотипами *BRCA1* і *BRCA2* (синдром спадкового раку молочної залози та яєчників (hereditary breast and ovarian cancer, HBOC)), або обтяжений сімейний анамнез щодо синдрому Лінча (синдром спадкового неполіпозного колоректального раку (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)), пов'язані з підвищеним ризиком раку яєчників, особливо з раннім початком захворювання<sup>11,67-88</sup>. На додаток до мутацій у генах *BRCA1/2* та генах, пов'язаних із синдромом Лінча (наприклад, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)<sup>74,86,87,89-92</sup>, мутації низки інших генів зародкової лінії (наприклад, *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*) супроводжувалися підвищеним ризиком раку яєчників<sup>73,74,89,92-105</sup>. Пацієнтки з мутаціями гена *BRCA1/2* становлять лише приблизно 15 % (діапазон: 7–21 %) усіх жінок із раком яєчників<sup>73,89,95,106-114</sup>. У результаті досліджень, під час яких проводили аналіз за допомогою великих генних панелей, було продемонстровано, що від 3 % до 8 % пацієнток із раком яєчників мають мутації в генах, відмінних від *BRCA1* і *BRCA2*, що, як відомо, пов'язані зі склонністю до раку яєчників<sup>73,74,95,108,112,113</sup>.

### Хірургічні втручання для зниження ризику для пацієнток із високим ризиком

У пацієнток із високим ризиком (із мутаціями генів *BRCA1* або *BRCA2*) двостороння сальпінгоофоректомія (ДСО) для зниження ризику супроводжується зниженням ризику раку молочної залози, яєчників, раку фалlopієвих труб і первинного перитонеального раку<sup>115-119</sup>. Під час проспективних досліджень було продемонстровано, що серед пацієнток із високим ризиком через мутацію гена *BRCA1* або *BRCA2* прихований рак яєчників, рак фалlopієвих труб або первинний перитонеальний рак виявляється у 5 % пацієнток, які перенесли сальпінгоофоректомію з метою зниження ризику (risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO)<sup>118,120-125</sup>, що дає змогу діагностувати в них захворювання на більш ранній і, можливо, більш виліковній стадії. Проте в таких осіб із високим ризиком раку яєчників є залишковий ризик розвитку первинного перитонеального раку після виконання ДСО для зниження ризику<sup>118,121,123,126,127,128</sup>. Додаткові міркування та процедури, що рекомендуються під час хірургічних втручань для зниження ризику, описано в розділі «Протокол сальпінгоофоректомії з метою зниження ризику (RRSO)» нижче.

### Серозна трубна інтраепітеліальна карцинома (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC)

На цей момент загальнознано, що фалlopієва труба є джерелом багатьох варіантів серозного раку яєчників і первинного перитонеального раку та що серозна інтраепітеліальна карцинома фалlopієвих труб (також відома як серозна інтраепітеліальна карцинома фалlopієвих труб (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC)) є попередником найбільш високозлюкісного серозного раку яєчників або перитонеального раку<sup>1,127,129-139</sup>. Для лікування прихованої STIC рекомендується скерувати пацієнту до онкогінеколога / спеціалізованого онкологічного центру. Варіанти ведення таких пацієнток на цей момент: 1) спостереження окремо



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 2.2023

## Рак яєчників

з тестом на CA-125 або без нього, коли немає доказів інвазивної природи раку; та 2) хірургічне стадіювання зі спостереженням або хіміотерапією відповідно до рекомендацій NCCN Guidelines, якщо підтверджено інвазивний рак. Для пацієнток, які попередньо не пройшли генетичне консультування та (або) тестування, виявлення STIC має стати сигналом до проведення генетичної оцінки. Проте користь хірургічного стадіювання та (або) ад'юvantної хіміотерапії для пацієнток зі STIC невідома. У клінічному дослідженні (NCT04251052), яке триває, спонсорованому Національним інститутом раку (National Cancer Institute, NCI), проспективно відстежували частоту розвитку STIC, а також результати її лікування в пацієнток із патогенними варіантами гена *BRCA1*, яким було виконано планову RRSO або сальпінгоектомію для зниження ризику з ймовірністю подальшої відстроченої оофоректомії<sup>140</sup>.

### Скринінг

#### Симптоми раку яєчників

Через особливості розташування яєчників і біологічні характеристики більшості варіантів епітеліального раку складно діагностувати рак яєчників на більш ранній, більш виліковній стадії. На основі оцінки пацієнток із вперше діагностованим раком яєчників консенсусом було ухвалено рекомендації щодо симптомів раку яєчників<sup>139,141-143</sup>, які уможливлюють більш раннє виявлення пацієнток із потенційно підвищеним ризиком розвитку раку яєчників на ранній стадії<sup>144,145</sup>. Симптоми, що вказують на рак яєчників, включають: здуття живота, тазовий біль або біль у животі, труднощі із вживанням їжі або швидке відчуття насичення, а також симптоми під час сечовипускання (нестримні позиви або часте сечовипускання), особливо якщо ці симптоми виникли вперше та реєструються часто (> 12 днів на місяць)<sup>144</sup> і не можуть бути зумовлені будь-яким іншим підтвердженім (раніше ідентифікованим) зложісним новоутворенням або іншою відомою причиною. Лікарі, які обстежують пацієнток із цим набором

симптомів, мають усвідомлювати можливість того, що ці симптоми можуть бути спричинені захворюванням з боку яєчників<sup>146,147</sup>. Дослідження, у яких вивчали діагностичну цінність запропонованих індексів симптоматики, показали, що вони не настільки чутливі або специфічні, як це необхідно, особливо в пацієнток із ранньою стадією захворювання<sup>145,148-154</sup>.

#### Скринінг за допомогою УЗД та (або) визначення в сироватці CA-125

Дані літератури не свідчать на підтримку регулярного скринінгу на рак яєчників у (безсимптомній) загальній популяції<sup>155,156</sup>, і регулярний скринінг на цей момент не рекомендується жодною професійною спільнотою<sup>146,147,155,157-164</sup>. У декількох великих проспективних рандомізованих дослідженнях оцінювали скринінг на рак яєчників за допомогою визначення в сироватці CA-125 та (або) ультразвукового дослідження (УЗД) порівняно із «стандартом допомоги» або відсутністю скринінгу в загальній популяції осіб у постменопаузі з інтактними яєчниками (таблиця 1). Результати первинного аналізу та метааналіз даних цих рандомізованих досліджень дають змогу припустити, що скринінг може збільшити ймовірність установлення діагнозу на ранній стадії захворювання<sup>165-167</sup> та незначним чином збільшити виживаність у тих пацієнток, кому було діагностовано рак яєчників<sup>156,166,168</sup>. Проте скринінг не поліпшував показник загальної смертності від раку яєчників<sup>156,165,167,168</sup>. Оцінка цих рандомізованих досліджень Цільовою групою профілактичних служб США (U.S. Preventative Services Task Force) дійшла висновку, що в осіб із групи середнього ризику віком 45 років і старше показник смертності, пов'язаної з раком яєчників, не знижувався в разі щорічного скринінгу за допомогою ізольованого трансвагінального УЗД (ТВУЗД), ізольованого визначення CA-125 або комбінованого використання обох методів<sup>159</sup>. Результати цих рандомізованих проспективних досліджень і непорівняльних проспективних досліджень показують,



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 2.2023

## Рак яєчників

що позитивна прогностична цінність була низькою (< 50 %) для досліджуваних методів скринінгу (визначення CA-125 у сироватці та (або) УЗД)<sup>169-172</sup>. Шкідливість скринінгу включала хибнопозитивні результати аж у 44 % пацієнтів (під час кількох раундів скринінгу), які могли спричинити непотрібний стрес і призвести до непотрібного оперативного втручання, частота якого сягала 3,2 %, із ускладненнями, частота яких сягала 15 % від усіх оперативних втручань, проведених унаслідок отримання хибнопозитивних результатів<sup>155,159,165,173-175</sup>. Низка аналізів була спрямована на визначення методів підвищення корисності скринінгу на основі УЗД та визначення CA-125 в осіб у постменопаузі із середнім ризиком<sup>166,172,176-188</sup>. Деякі дослідники виявили, що порівняно з граничним значенням ізольованого визначення концентрації CA-125 у сироватці для подальшого обстеження / хірургічного втручання використання

алгоритму ризику раку яєчників (risk of ovarian cancer algorithm, ROCA) для оцінки граничних значень на основі визначення CA-125 може забезпечити раннє виявлення раку яєчників і підвищити чутливість скринінгу на основі CA-125<sup>166,176,178</sup>. У дослідженні UKCTOCS алгоритм ROCA використовували проспективно в групі мультимодального скринінгу як критерій для подальшого обстеження (CA-125 через 3 місяці та (або) ТВУЗД), проте в такій популяції смертність, пов'язана з раком яєчників, достовірно не відрізнялася від популяції, що не пройшла скринінг<sup>165</sup>. Дані великих популяційних досліджень показали, що низка інших станів, не пов'язаних із раком, можуть впливати на рівні CA-125<sup>189</sup>, що може пояснити низьку позитивну прогностичну цінність скринінгу з визначенням CA-125, що спостерігається в проспективних дослідженнях.

update in  
progress

**Таблиця 1. Проспективні рандомізовані дослідження з аналізу ефективності скринінгу раку яєчників**

Дослідження, первинний звіт	Пацієнти	Групи	Подальше спостереження, медіана
Спільне дослідження скринінгу на рак яєчників у Великій Британії (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening, UKCTOCS) NCT00058032 Jacobs et al, 2016 <sup>165</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вік: 50–74 роки</li> <li>Без попередньої двосторонньої оофоректомії</li> <li>Особистий анамнез щодо раку: в анамнезі немає раку яєчників, немає активного злоякісного новоутворення, не пов’язаного з яєчниками</li> <li>Сімейний анамнез щодо раку молочної залози або раку яєчників: 6,4 % рак молочної залози; 1,6 % рак яєчників; виключення з дослідження в разі підвищеної ризику сімейного раку молочної залози або раку яєчників</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Щорічний скринінг за допомогою визначення CA-125, а також ТВУЗД як дослідження другої лінії (n = 50 640)</li> <li>Щорічний скринінг за допомогою ТВУЗД (n = 50 359)</li> <li>Без скринінгу (n = 101 359)</li> </ul>	11,1 року
Дослідження з аналізу скринінгу на рак передміхурової залози, легень, колоректального раку та яєчників (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) NCT00002540 Pinsky et al, 2016 <sup>156</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вік: 55–74 роки</li> <li>Без попередньої двосторонньої оофоректомії</li> <li>Особистий анамнез щодо раку: відсутність попереднього раку легень, колоректального раку або раку яєчників; у 3,6 % раніше був рак молочної залози; відсутність поточного лікування інших видів раку (крім немеланомного раку шкіри)</li> <li>Сімейний анамнез щодо раку молочної залози або раку яєчників: ~ 17 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Скринінг: щорічне ТВУЗД та визначення CA-125; запропоновано бімануальне піхвове дослідження (n = 39 105)</li> <li>Стандарт допомоги (n = 39 111)</li> </ul>	14,7 року
Jacobs et al, 1999 <sup>168</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вік: ≥ 45 років</li> <li>Без попередньої двосторонньої оофоректомії</li> <li>Особистий анамнез щодо раку: в анамнезі немає раку яєчників, немає активного злоякісного новоутворення</li> <li>Сімейний анамнез щодо раку: НД</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Скринінг: запропоновано щорічне визначення CA-125 з УЗД малого тазу тричі як тест другої лінії (n = 10 977)</li> <li>Без скринінгу (n = 10 958)</li> </ul>	6,8 року

CA-125 — раковий антиген 125; НД — не повідомляється; ТВУЗД — трансвагінальне УЗД; УЗД — ультразвукове дослідження.

Для пацієнток із факторами високого ризику (наприклад, мутаціями гена BRCA, сімейним анамнезом раку молочної залози або яєчників) RRSO зазвичай краще скринінгу, оскільки вона знижує ймовірність розвитку раку молочної залози, яєчників, фаллопієвих труб і первинного перитонеального раку<sup>115–119</sup>. Для тих, хто вважає за краще

відкласті RRSO або відмовитися від неї, деякі лікарі застосовують моніторинг CA-125 та ендovагінальне УЗД<sup>120,157,158,162</sup>. Однак вагомих доказів на підтримку цього підходу не вистачає, оскільки декілька великих проспективних досліджень серед пацієнток із високим ризиком показали, що ці методи мають низьку позитивну



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

прогностичну цінність і не знижують смертність, пов'язану з раком яєчників<sup>190-194</sup>. Проте проспективні дослідження серед пацієнтік із високим ризиком також показали, що скринінг за допомогою визначення CA-125 і ТВУЗД може підвищити ймовірність установлення діагнозу на більш ранній стадії<sup>190,191,193</sup> і поліпшити виживаність пацієнтік із раком яєчників<sup>192</sup>. Як і в пацієнтік із середнім ризиком, аналіз даних від пацієнтік з високим ризиком показує, що інтерпретація CA-125 з використанням алгоритму ROCA, а не тільки показника граничної концентрації, поліпшує чутливість скринінгу та ймовірність виявлення раку яєчників на ранній стадії<sup>190</sup>. У пацієнтік із високим ризиком відповідна точка відсікання показника CA-125 може залежати від статусу пацієнтік щодо менопаузи<sup>195</sup>. Рекомендації щодо скринінгу на рак яєчників у пацієнтік з генетичними факторами ризику можна знайти в Рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) (доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

### Скринінг за допомогою інших тестів на біомаркери

На додаток до CA-125 є низка біомаркерів, які вивчалися як можливі інструменти скринінгу для раннього виявлення раку яєчників<sup>181,196-209</sup>. Дані щодо більшості цих запропонованих біомаркерів обмежені ретроспективним аналізом, що порівнює рівні біомаркерів у пацієнтік із підтвердженім раком яєчників порівняно із контрольною групою здорових пацієнтік. Дуже мало біомаркерів було випробувано проспективно, щоб визначити, чи можуть вони допомогти виявити рак яєчників або стати предиктором розвитку раку яєчників у пацієнтік, які не мають інших об'єктивних або суб'єктивних ознак раку. Дані показують, що декілька маркерів (зокрема CA-125, HE4, мезотелін, B7-H4, рецептор-пастка 3 (decoy receptor 3, DcR3) і спондин-2) не

підвищуються на настільки ранній стадії раку яєчників, щоб їх можна було використовувати для раннього виявлення захворювання<sup>182,210,211</sup>.

Є низка тестів на біомаркери і предиктивних алгоритмів (на основі різних факторів, як-от симптоми, результати візуалізаційних досліджень, біомаркери та характеристики пацієнтки), розроблених для оцінки ймовірності злоякісності новоутворення в пацієнтік з об'ємним утворенням придатків (і яким ще не було виконано оперативного втручання). Важливо відмітити, що ці дослідження призначенні тільки для передопераційної оцінки, і жодне з них не можна використовувати для скринінгу раку яєчників до виявлення об'ємного утворення в придатках; вони також не призначені для використання як самостійні діагностичні обстеження. Наприклад, тест OVA1 містить мультипараметричний індекс (multivariate index assay, MIA), у якому використовуються п'ять маркерів (зокрема транстиretин, аполіпопротеїн A1, трансферін, бета-2-мікроглобулін і CA-125), визначувані в сироватці пацієнтік перед операцією для оцінки ймовірності злоякісного новоутворення в пацієнтік із об'ємним утворенням придатків, щодо яких планується хірургічне втручання. Мета застосування цього тесту — допомогти лікарям-практикам визначити, яких пацієнтік слід скерувати до онкогінеколога для оцінки та можливого хірургічного втручання<sup>212-216</sup>. Спільнота онкогінекології (Society of Gynecologic Oncology, SGO) і FDA заявили, що тест OVA1 не слід використовувати як скриніговий інструмент для виявлення раку яєчників у пацієнтік без будь-яких інших ознак раку або як самостійний діагностичний інструмент<sup>146,161,217</sup>. Ба більше, з огляду на дані, що підтверджують збільшення виживаності, члени колегії NCCN Guidelines рекомендують, щоб усіх пацієнтік із підозрою на злоякісні новоутворення яєчників (особливо з об'ємним утворенням придатків) перед операцією оглядав досвідчений онкогінеколог<sup>147,218-221</sup>. Обговорення передопераційних тестів, рекомендованих NCCN для пацієнтік з об'ємним утворенням придатків невизначеного



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

походження під час попередньої діагностики, див. нижче, розділ *Рекомендоване обстеження*, підрозділ *Пацієнтки з клінічними об'єктивними / суб'єктивними ознаками*.

### Протокол сальпінгофоректомії з метою зниження ризику (RRSO)

Протокол RRSO рекомендується для пацієнток із ризиком розвитку НВОС та детально описаний в алгоритмі (див. *Принципи хірургічного лікування* в алгоритмі). Відбір пацієнток, що можна використовувати для цієї процедури, описаний у Рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) (доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)). Крім зниження ризику раку молочної залози, яєчників, фалlopієвих труб і первинного перитонеального раку в пацієнток із високим ризиком<sup>115-119</sup>, RRSO створює підґрунтя для ранньої діагностики раку жіночих статевих органів. Прихований рак яєчників, рак фалlopієвих труб і первинний перитонеальний рак іноді виявляють під час безпосередньо RRSO (у 3,5–4,6 % пацієнток з мутаціями *BRCA1/2*)<sup>118,120-125</sup>, а в деяких випадках виявляють лише під час патоморфологічного аналізу зразків<sup>120,222-227</sup>. Це наголошує на необхідності ухвалення належним чином випробуваних протоколів, що включатимуть ретельний патоморфологічний аналіз зразків яєчників і маткових труб<sup>123,128</sup>.

Цей протокол рекомендує мінімально інвазивну лапароскопічну хірургію. Ця процедура має включати ревізію верхнього поверху черевної порожнини, поверхонь кишечнику, сальника, апендикса (за його наявності) та органів малого тазу. Будь-які патологічні утворення очеревини мають бути піддані біопсії. Для цитологічного дослідження слід провести промивання органів малого тазу з використанням приблизно 55 куб. см фізіологічного розчину, уведеного та негайно

аспірованого. Процедура має включати тотальну ДСО, видалення 2 см проксимальної судинної мережі яєчника або воронкотазової зв'язки, усієї фалlopієвої труби до відповідного рога матки й всієї очеревини навколо яєчників і фалlopієвих труб, особливо очеревини, що лежить у місцях спайок між фалlopієвою трубою та (або) яєчником і бічною стінкою тазу<sup>123</sup>. Рекомендується мінімальне використання інструментів під час роботи з трубами та яєчниками, щоб уникнути травматичного відшарування клітин<sup>123</sup>. Яєчники та труби слід помістити в екстракційний пакет для вилучення з малого тазу. Повна оцінка фалlopієвих труб важлива, оскільки проспективні дослідження показали, що приблизно в половині випадків прихованого захворювання, виявленого за допомогою RRSO, у носіїв мутації гена *BRCA1/2* було виявлено новоутворення фалlopієвих труб<sup>118,120,122-124</sup>. Для подальшої патоморфологічної оцінки фалlopієві труби піддають розтину та ретельному дослідженю бахромчастого кінця (sectioning and extensively examining the fimbriated end, SEE-Fim), а потім оцінюють на ознаки раку<sup>128,228,229</sup>. Яєчники також піддають ретельному розтину, обробці та оцінці<sup>128</sup>. Протокол Американської колегії патологоанатомів (College of American Pathologists, CAP) описує процес розсічення фалlopієвих труб та яєчників<sup>230-232</sup>. У разі виявлення прихованого злюкісного новоутворення або STIC пацієнту слід скерувати до онкогінеколога.

Зверніть увагу, що питання доцільноти проведення гістеректомії в пацієнток, які перенесли RRSO, залишається спірним. Деякі пацієнтки з підвищеним ризиком раку яєчників через генетичні фактори ризику або обтяжений сімейний анамнез також можуть мати підвищений ризик раку ендометрію<sup>233-237</sup>. Взаємозв'язок між мутаціями гена *BRCA* та раком матки оцінювався в декількох дослідженнях, причому: а) деякі дослідження показали, що носії мутації *BRCA* схильні до більш високого ризику раку матки / ендометрію порівняно із загальною популяцією або з тими, у кого мутації гена *BRCA* відсутні<sup>238-242</sup>; б) інші



дослідження свідчать про відсутність зв'язку<sup>243,244</sup> або нижчий ризик раку матки серед носіїв мутації гена *BRCA*<sup>245</sup>; та в) деякі дослідження дають змогу припустити, що підвищений ризик значною мірою пов'язаний із впливом тамоксифену<sup>240,246</sup>. У поодиноких дослідженнях у носіїв мутації *BRCA*, які перенесли RRSO без гістеректомії і не мали ознак захворювання на момент операції, післяопераційна частота розвитку раку матки була вищою порівняно із загальною популяцією<sup>247-249</sup>, але в інших дослідженнях такої різниці не спостерігалося<sup>250</sup>. Декілька досліджень показали, що мутації гена *BRCA1* були пов'язані з раком ендометрію або матки, натомість мутації гена *BRCA2* або не були пов'язані з підвищеним ризиком, або не аналізувалися<sup>240-242,247-249</sup>. Однак є також дослідження, що показують відсутність значущого зв'язку між раком матки та мутаціями *BRCA1*<sup>243,245</sup>, тому необхідні подальші дослідження на цю тему.

Певні патогенні варіанти, пов'язані з синдромом Лінча, були також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку ендометрію та яєчників і супроводжувались випадками, коли обидва типи раку розвивались в окремої пацієнтки або в багатьох членів родини<sup>83,86-88,90,251-255</sup>. Відомо, що певні репродуктивні фактори, як-от безпліддя, кількість вагітностей / пологів, а також вплив протизаплідних засобів, лікування безпліддя та постменопаузальної гормональної терапії, збільшують або зменшують ризик раку яєчників та ендометрію<sup>15,16,19,30,45,256-258</sup>. Серед пацієнток, які перенесли RRSO через виявлену мутацію гена *BRCA*, діагностований рак молочної залози або обтяжений сімейний анамнез щодо раку молочної залози / яєчників, яким виконали гістеректомію під час RRSO, у декількох дослідженнях повідомлялося про виявлення прихованого ураження матки, хоча його частота варіювала<sup>120,259-262</sup>. Спираючись на результати досліджень, присвячених пацієнтам із мутаціями, пов'язаними із синдромом Лінча, виявлення прихованого раку ендометрію може мати таку саму частоту, як і частота виявлення прихованого ураження яєчників /

фаллопієвих труб, а частота розвитку раку ендометрію може бути значно знижена завдяки профілактичній гістеректомії<sup>263,264</sup>. Одне велике популяційне дослідження осіб із первинним раком молочної залози в пременопаузі показало, що профілактична ДСО в поєднанні з гістеректомією знижує ризик виникнення нового первинного раку молочної залози та знижує смертність, пов'язану з раком молочної залози; жодна з процедур сама по собі не чинила значущого впливу на ці ризики, і подібний ефект не спостерігався в пацієнток із раком молочної залози в постменопаузі<sup>265</sup>. Подальше обговорення відбору пацієнток, у яких гістеректомія під час RRSO може виявитись ефективною, див. в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) (доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Профілактичні переваги лише сальпінгоектомії досі не доведені<sup>266-276</sup>. Якщо розглядається ізольована сальпінгоектомія, слід видалити фаллопієву трубу від бахромки до входу в матку; фаллопієві труби також мають бути ретельно оглянуті та оцінені, як описано вище для ДСО<sup>123,128</sup>. Проблема виконання ізольованої сальпінгоектомії для зниження ризику полягає в тому, що це не виключає таких осіб із групи ризику розвитку раку яєчників. Крім того, в осіб у пременопаузі оофоректомія знижує ризик розвитку раку молочної залози, але значущість цього факту невідома<sup>277</sup>. Подальше обговорення залишкового ризику раку див. в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику для таких видів раку: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) (доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).



Ризики операції включають ушкодження кишечнику, сечового міхура, сечоводу та судин<sup>122,261,278-280</sup>. Як у пацієнток у пременопаузі, так і в пацієнток у постменопаузі на момент RRSO, симптоми менопаузи можуть з'являтися, виникати повторно чи погіршуватися<sup>281-287</sup>. RRSO також може мати довгостроковий вплив на сексуальне функціонування та якість життя (ЯЖ)<sup>281,282,285,286,288-297</sup>. Хоча наявні обмежені дані свідчать, що замісна гормональна терапія (ЗГТ), імовірно, не збільшує ризик раку молочної залози в носіїв мутації *BRCA*, які перенесли RRSO<sup>288,298-303</sup>, ефективність ЗГТ для корекції симптомів у цій популяції обговорюється<sup>281-285,293,294,296,300-302</sup>. RRSO в осіб у пременопаузі збільшує ризик деяких серцево-судинних захворювань (наприклад, ішемічної хвороби серця, серцевих аритмій, гіперліпідемії), хронічної обструктивної хвороби легень, артриту, бронхіальної астми, остеопорозу та психічних розладів (когнітивна дисфункція, депресія, тривожність)<sup>284,304-310</sup>.

### Рекомендоване обстеження

Клінічні прояви раку яєчників можуть варіюватися в різних пацієнток. У деяких виникають клінічні об'єктивні та (або) суб'єктивні ознаки, а під час візуалізаційних досліджень у них виявляють об'ємне утворення малого тазу й потенційні ознаки метастазування. В інших пацієнток рак яєчників є випадковою знахідкою під час оперативного втручання чи іншої процедури. Рекомендоване обстеження для кожного варіанту клінічних проявів описано нижче.

### Пацієнтки з клінічними об'єктивними / суб'єктивними ознаками

Клінічні суб'єктивні ознаки, що потребують подальшого обстеження та можуть свідчити про рак яєчників, включають підозрілі / пальповані об'ємні утворення в області малого тазу, виявлені під час фізикального обстеження органів черевної порожнини малого / тазу, асцит, здуття живота та (або) власні симптоми пацієнтки (наприклад, здуття живота, біль у ділянці живота / малого тазу, труднощі з

вживанням їжі через швидке відчуття насичення, а також симптоми під час сечовипускання, як-от нестримні позиви або часте сечовипускання)<sup>144</sup>. Клінічні об'єктивні ознаки можуть включати здуття живота / асцит й об'ємне утворення, виявлені під час фізикального обстеження органів черевної порожнини малого / тазу. Подальше обстеження таких пацієнток має включати візуалізацію, лабораторні тести, оцінку статусу харчування, оцінку стану шлунково-кишкового тракту, якщо це необхідно, та збирання сімейного анамнезу. Кожен із цих елементів обстеження докладніше описаний нижче.

### **Візуалізація**

Первинне обстеження пацієнток із клінічними об'єктивними чи суб'єктивними ознаками раку яєчників має включати УЗД та (або) комп'ютерну томографію (КТ) / магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів черевної порожнини / малого тазу. УЗД зазвичай використовується для початкової оцінки, оскільки було показано, що воно є ефективним щодо категоризації більшості об'ємних утворень придатків на добрякісні або злоякісні<sup>311-313</sup>. Інші методи візуалізації можуть бути корисними, коли результати УЗД є сумнівними (тобто джерело первинної пухлини або її злоякісний потенціал нез'ясовано), а також коли дослідження іншими методами можуть поліпшити оцінку метастазів, стадіювання й передопераційне планування<sup>311,313,314</sup>. МРТ органів черевної порожнини / малого тазу може бути корисною для визначення злоякісного потенціалу об'ємного утворення придатків, якщо УЗД визнано ненадійним методом або його результати сумнівні<sup>311-313,315-319</sup>. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) / комп'ютерна томографія (КТ) із фтордезоксиглюкозою (ФДГ) також може бути корисною в разі вогнищ ураження невизначеного походження<sup>320-322</sup>. Колегія NCCN рекомендує ПЕТ/КТ або МРТ у разі вогнищ ураження невизначеного походження, якщо результати таких обстежень можуть вплинути на тактику лікування.

Різні методи візуалізації та алгоритми для оцінки результатів візуалізації були запропоновані для передопераційної диференційної діагностики добрякісних і злоякісних об'ємних утворень придатків для визначення, яким пацієнткам показане хірургічне втручання та (або) скерування до онкогінеколога для подальшого обстеження та хірургічного втручання. У проспективних дослідженнях, що порівнювали передопераційні результати УЗД із остаточним діагнозом після операції, було розроблено та випробувано кілька алгоритмів візуалізаційного обстеження на основі УЗД для прогнозування злоякісного характеру новоутворень<sup>323-327</sup>. Найбільш ретельно перевіреними є алгоритм простих правил Міжнародної групи аналізу пухлин яєчників (International Ovarian Tumor Analysis, IOTA), що базується на п'яти УЗД-ознаках<sup>188,328-337</sup>, і модель логістичної регресії IOTA (LR2), яка включає п'ять УЗД-змінних і вік пацієнтки<sup>186,338-341</sup>. Різні підходи на основі МРТ для диференційної діагностики добрякісних і злоякісних об'ємних утворень вивчали в проспективних дослідженнях, що порівнювали передопераційні результати МРТ з остаточним післяопераційним діагнозом, хоча ці підходи були менш ретельно досліджені, ніж методи УЗД. Приклади таких підходів включають протонну МР-спектроскопію<sup>342</sup>, дифузійно-зважену візуалізацію (diffusion-weighted imaging, DWI)<sup>343-345</sup>, використання карт вимірюваного коефіцієнта дифузії (apparent diffusion coefficient, ADC)<sup>346</sup>, МРТ із магнітною індукцією 3,0 тесли (3 Тл)<sup>347</sup> і МРТ з динамічним контрастним посиленням (dynamic contrast-enhanced, DCE)<sup>348</sup>. Хоча як УЗД, так і МРТ є рекомендованими варіантами передопераційної візуалізації, у рекомендаціях NCCN Guidelines нічого не йдеться про конкретні методики, що застосовуються для кожного з варіантів, і не схвалюється яка-небудь конкретна модель передопераційної диференційної діагностики.

Для оцінки метастазів у черевній порожнині та порожнині малого тазу під час передопераційного стадіювання, оцінки резектабельності та

планування хірургічного втручання КТ або МРТ органів черевної порожнини / малого тазу, як правило, більш корисні, ніж УЗД<sup>314,315,318,349-351</sup>. Хоча в деяких спільнотах перевага надається КТ, було показано, що МРТ забезпечує еквівалентну КТ точність для стадіювання та точність для прогнозування обсягу ураження очеревини, яку можна порівняти з такою для КТ, а також може бути корисною, якщо результати КТ непереконливі<sup>314</sup>. Для оцінки захворювання на пізній стадії також може бути корисною ПЕТ/КТ з ФДГ, якщо результати КТ сумнівні; також було показано, що вона має більш високу точність, ніж КТ, щодо виявлення метастазів<sup>314,321,352-355</sup>.

Хоча немає прямих доказів того, що рентгенологічне обстеження грудної клітки або КТ грудної клітки є необхідними, члени колегії вважають, що це має бути частиною загальної оцінки пацієнтки перед хірургічним стадіюванням за наявності клінічних показань. КТ грудної клітки може виявити плевральні або легеневі метастази, а також плевральний випіт, що може допомогти в плануванні лікування<sup>314</sup>. Усі візуалізаційні обстеження за допомогою КТ/МРТ мають виконуватися з контрастуванням, якщо немає протипоказань.

### Лабораторні дослідження та дослідження біомаркерів

Відповідні лабораторні дослідження для пацієнток із клінічними об'єктивними / суб'єктивними ознаками раку яєчників включають загальний аналіз крові та її біохімічний аналіз із печінковими пробами (ПП).

Було запропоновано низку специфічних біомаркерів та алгоритмів, у яких використовуються результати множинних досліджень біомаркерів, для передопераційної диференційної діагностики добрякісних і злоякісних пухлин у пацієнток з об'ємним утворенням придатків / малого тазу невизначеного походження. Тести на біомаркери, які було розроблено та оцінено в проспективних дослідженнях, що порівнювали передопераційні рівні біомаркерів у



сироватці з післяопераційним остаточним діагнозом, включають: сироваткові HE4 і CA-125, або окремо, або в поєднанні з використанням алгоритму ризику злоякісних новоутворень яєчників (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA)<sup>185,187,356-371</sup>; MIA (торгова марка OVA1) на основі сироваткових рівнів п'яти маркерів: транстиретину, аполіпопротеїну A1, трансферину, бета-2-мікроглобуліну та CA-125<sup>154,212-216,372</sup>; і MIA другого покоління (MIA2G, торгова марка OVERA) на основі CA-125, трансферину, аполіпопротеїну A1, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та HE4<sup>184,373</sup>. FDA схвалило використання ROMA, OVA1 або OVERA для оцінки ризику раку яєчників у пацієнтів з об'ємним утворенням придатків, щодо яких планується хірургічне втручання і які ще не були скеровані до онколога<sup>217,374,375</sup>. Хоча Американський конгрес акушерів і гінекологів (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) припустив, що ROMA та OVA1 можуть бути корисними для прийняття рішення про те, яких пацієнтів слід скерувати до онкогінеколога<sup>376</sup>, інші професійні організації ухилилися від цього<sup>161,312,377</sup>. Не у всіх дослідженнях вдалося знайти докази, що об'єднання біомаркерів у мультипараметричний тест призводить до поліпшення його підсумкових характеристик (тобто чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення) для прогнозування злоякісного характеру новоутворення порівняно з іншими методами (наприклад, візуалізаційні дослідження, дослідження одного біомаркера, індекси симптомів / клінічна оцінка)<sup>185,215,357,378-380</sup>. На сьогодні колегія NCCN не рекомендує використовувати ці тести на біомаркери для визначення статусу об'ємного утворення придатків / малого тазу невизначеного походження.

Проте рекомендації NCCN Guidelines включають аналіз CA-125 як можливий елемент передопераційного обстеження за наявності клінічних показань. Ця рекомендація ґрунтуються на даних, які

свідчать, що рівні CA-125 у сироватці корелюють зі ступенем поширення захворювання та можуть мати прогностичне значення, тому можуть допомогти в плануванні лікування<sup>381-385</sup>. Рівні CA-125 у сироватці, як правило, корелюють із клінічним перебігом захворювання, особливо в пацієнток із підвищеними рівнями цього маркера до лікування, тому можуть бути корисними для моніторингу відповіді на терапію та активного спостереження з метою моніторингу рецидивів<sup>4,382,384-396</sup>.

Деякі дані свідчать про те, що HE4 може бути корисним прогностичним маркером у пацієнток із раком яєчників, знижується під час відповіді на лікування та може поліпшувати раннє виявлення рецидиву порівняно з ізольованим застосуванням CA-125<sup>397-424</sup>. Члени колегії NCCN іноді призначають тест на HE4 пацієнткам, які не мають підвищеного рівня CA-125, оскільки HE4 може бути корисним для майбутнього моніторингу таких пацієнтів. Однак, оскільки результати в різних дослідженнях різняться<sup>425-427</sup>, NCCN Guidelines на сьогодні не рекомендують регулярний аналіз HE4 в межах передопераційного обстеження.

На додаток до CA-125, рекомендаціями NCCN Guidelines згадується, що інші онкомаркери можуть бути використані в межах передопераційного обстеження за наявності клінічних показань: інгібін, альфа-фетопротеїн (АФП), бета-хоріонічний гонадотропін людини (бета-ХГЛ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), карциноембріональний антиген (carcinoembryonic antigen, CEA) та CA19-9. Рівні цих маркерів у сироватці можуть бути підвищені в пацієнток із певними LCOC та корелювати з перебігом захворювання в деяких із цих пацієнтів. Вимірювання цих маркерів до операції може допомогти в оцінці LCOC (див. *Менш поширені форми раку яєчників*) і полегшити майбутній моніторинг під час активного спостереження після лікування, особливо в пацієнток, які не мають підвищеного рівня



## Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

### Рак яєчників

СА-125 у сироватці на початковому рівні та (або) мають пухлини тих типів, для яких рівень СА-125 є менш інформативним<sup>395</sup>.

Наприклад, АФП, бета-ХГЛ і ЛДГ є маркерами злоякісних герміногенних пухлин, які можуть бути корисними в разі інтраопераційної діагностики, передопераційного планування та моніторингу рецидивів після лікування<sup>376,395,428-436</sup>. АФП може продукуватися пухлинами ендодермального синуса (жовткового мішка), ембріональними карциномами, поліембріомами та незрілими тератомами; бета-ХГЛ може продукуватися хоріокарциномами, ембріональними карциномами, поліембріомами та, у невеликих кількостях, деякими дисгерміномами; також ЛДГ може бути маркером дисгерміноми<sup>428,429</sup>. Деякі дослідження в молодих пацієнток з об'ємним утворенням яєчників показали, що високі рівні АФП і бета-ХГЛ корелюють з більш високою ймовірністю злоякісного новоутворення<sup>436,437</sup> або пов'язані з певними підтипами раку<sup>431,438,439</sup>.

Це дає змогу припустити, що такі маркери можуть допомогти в інтраопераційній діагностиці, щоб визначити, чи можлива операція зі збереженням фертильності. Високий рівень АФП у сироватці та недостатнє зниження рівня АФП у сироватці після лікування вочевидь пов'язані з найгіршими наслідками в пацієнток із герміногенними пухлинами<sup>432,438-443</sup>. Високий рівень бета-ХГЧ в сироватці також може корелювати із більш несприятливим прогнозом<sup>432,444</sup>. Високі рівні ЛДГ в сироватці корелюють із більш поширеним захворюванням і несприятливими наслідками у деяких пацієнток із герміногенними пухлинами яєчників<sup>443,445-447</sup>. Якщо в пацієнтки з герміногенною пухлиною або пухлиною строми статевого тяжа на вихідному рівні підвищенні рівні одного або декількох із цих маркерів, а після лікування рівні знижуються, то такі маркери з більшою ймовірністю будуть корисними під час подальшого спостереження для виявлення рецидивів<sup>448</sup>. АФП і ХГЛ зазвичай використовуються для моніторингу

рецидивів у пацієнток із герміногенними пухлинами та були випробувані в клінічних дослідженнях для виявлення рецидивів<sup>448-451</sup>.

Пухлини строми статевого тяжа яєчника, особливо гранульозоклітинні пухlini, можуть продукувати інгібін, тож рівні експресії інгібіну в пухлинній тканині та сироватці були запропоновані як діагностичні маркери<sup>395,452-461</sup>. Деякі дослідження показали, що рівні інгібіні A та B в сироватці, особливо інгібіну B, корелюють зі ступенем поширення захворювання в пацієнток із гранульозоклітинними пухлинами. Вони зменшуються під час лікування, а потім знову збільшуються перед рецидивом, що дає змогу припустити, що моніторинг рівня інгібіну в сироватці може бути корисним для довгострокового подальшого спостереження<sup>462-467</sup>. Однак у деяких випадках стромальних пухлин яєчників рівні інгібіну не підвищені, тому маркер не є корисним для моніторингу відповіді на лікування<sup>468</sup>.

Підвищений рівень СЕА у сироватці є маркером, пов'язаним із первинним раком шлунково-кишкового тракту (ШКТ), але також може зустрічатися в пацієнток із злоякісними пухлинами яєчників, особливо муцинозними пухлинами<sup>4,469-477</sup>. Щодо пацієнток із високим рівнем СЕА у сироватці, є пропозиції призначати подальші візуалізаційні дослідження ШКТ через зв'язок СЕА з раком ШКТ<sup>142,469</sup>. Рівень співвідношення СА-125 у сироватці до СЕА > 25 було запропоновано як критерій диференціації раку яєчників від колоректального раку<sup>478,479</sup>, особливо для підтвердження діагнозу раку яєчників в пацієнток, для яких розглядають можливість неоад'юvantної терапії (які не мають результатів біопсії)<sup>469,480</sup>. Співвідношення СА-125 : СЕА стало одним із критеріїв включення у випробування, у яких досліджували неоад'юvantну терапію<sup>481-483</sup>. Було висловлено припущення, що для пацієнток із муцинозним раком яєчників СЕА може бути корисним для моніторингу рецидиву захворювання<sup>146,476,484</sup>. CA19-9 є ще одним маркером, який найчастіше підвищується в разі



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

муцинозних пухлин порівняно з іншими типами раку яєчників<sup>477,485-492</sup>. Результати деяких досліджень показують, що CA19-9 у сироватці може бути корисним для моніторингу рецидивів, особливо в пацієнток із муцинозним раком яєчників і в пацієнток із високим рівнем CA19-9 до лікування<sup>395,488,493,494</sup>.

### Оцінка статусу харчування та обстеження шлунково-кишкового тракту (ШКТ)

Обстеження має також включати оцінку статусу харчування пацієнтки та обстеження шлунково-кишкового тракту за наявності клінічних показань. Пацієнтки з раком яєчників часто відчувають здутия живота, біль у ділянці живота / малого тазу, труднощі із вживанням їжі або швидке відчуття насичення<sup>144</sup>, що може привести до зміни харчової поведінки та подальшого погіршення статусу харчування. Поганий статус харчування був пов'язаний із більш високим ризиком недостатньо ефективного оперативного втручання, хірургічних ускладнень і низької виживаності, особливо в пацієнток похилого віку<sup>495-501</sup>. Є безліч способів оцінки статусу харчування, зокрема вимірювання маси тіла, розрахунок індексу маси тіла, антропометрія, визначення рівнів сироваткового білка, сироваткового альбуміну, трансферину, кількості лімфоцитів, аналіз біоелектричного імпедансу та показники складу тіла (жирова та «знежирена» маса тіла, індекс скелетних м'язів)<sup>495-498,500,502-516</sup>. Двома показниками, що широко використовуються, є прогностичний індекс харчування (prognostic nutritional index, PNI) і суб'єктивна глобальна оцінка (subjective global assessment, SGA)<sup>496,504,517-523</sup>. Оцінка статусу харчування рекомендується в межах обстеження вихідного рівня, оскільки це важливо для визначення того, чи є пацієнта відповідним кандидатом на хірургічне втручання, і для передопераційного планування<sup>480,524</sup>. Для тих, хто не є відповідним кандидатом на хірургічне втручання, неoad'ювантна хімієтерапія (neoadjuvant chemotherapy, NACT) може стати кращим варіантом порівняно з попереднім хірургічним

зменшенням об'єму пухлини. Проте поганий статус харчування через об'ємне утворення шлунково-кишкового тракту може бути показанням для першочергового хірургічного втручання з метою повного або часткового видалення новоутворення шлунково-кишкового тракту<sup>525,526</sup>, особливо якщо у всіх інших відносинах пацієнта є відносно відповідним кандидатом на хірургічне втручання.

Зважаючи на те, що як рак ШКТ, так і первинна муцинозна карцинома яєчника можуть спричинити підвищення рівня СЕА у сироватці крові<sup>4,469-477</sup> і проявлятися об'ємним утворенням у ділянці придатків, обстеження ШКТ особливо важливе в цих пацієнток, щоб диференціювати в них метастази в яєчник від первинної муцинозної карциноми яєчника (див. *Муцинозні карциноми*)<sup>527</sup>. Наявність об'ємного утворення підшлункової залози або поширеного ураження органів черевної порожнини також збільшує шанси на первинний рак ШКТ.

### Сімейний анамнез і генетичне тестування

Збирання сімейного анамнезу та скерування до генетичного консультанта є важливою частиною обстеження, оскільки деякі пацієнтки можуть мати спадкові особливості, які можуть вплинути на майбутнє лікування та визначити, чи слід проводити скринінг членів сім'ї. Однак не слід відкладати первинне лікування (операцію та хімієтерапію) через скерування на консультацію до генетика, оскільки результати генетичних тестів не потрібні для вибору первинної операції та (або) хімієтерапії, а відстрочення лікування пов'язане з гіршими результатами<sup>528,529</sup>. Рекомендації щодо генетичного тестування можна знайти в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) і рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного



ризику: колоректальний рак (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal) (доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Хоча статус мутації генів *BRCA1* і *BRCA2* у клітинах зародкової лінії або соматичних клітинах може вказувати на майбутні варіанти підтримувальної терапії, тестування статусу *BRCA* з інформаційною метою щодо вибору лікування не потрібно доти, доки не буде отримано гістологічне підтвердження раку яєчників, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку (наприклад, після первинної операції або підтвердження біопсією). Див. розділ *Молекулярне тестування* нижче.

### Прогнозування злоякісного характеру новоутворення, скерування до онкогінеколога

Є низка предиктивних алгоритмів, які поєднують декілька факторів, як-от симптоми, результати візуалізації, біомаркери та характеристики пацієнтки, для прогнозування ймовірності злоякісного новоутворення серед пацієнток з об'ємним утворенням придатків невизначеного походження (новоутворення, виявлене під час клінічного обстеження чи візуалізації, яке ще не було видалено, та щодо якого не було отримано остаточного патоморфологічного висновку)<sup>316,338,351,371,530</sup>. Ці алгоритми були розроблені для скорочення кількості та (або) масштабів непотрібних операцій завдяки розрахунку ймовірності злоякісного новоутворення, щоб визначити, які пацієнтки з найбільшою ймовірністю отримають переваги від хірургічного втручання та (або) виявити випадки, в яких пацієнту слід скерувати до онкогінеколога для подальшого обстеження та хірургічного втручання. Багато із цих алгоритмів були випробувані в проспективних дослідженнях, які порівнюють предиктивну цінність передопераційної діагностики та післяоперацийного гістологічно підтвердженої діагнозу, включно з такими алгоритмами: оцінка IOTA різних новоутворень у придатках (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa, ADNEX), у якій використовуються вік пацієнтки, тип

медичного закладу (чи скеровано пацієнту в спеціалізований онкологічний центр), CA-125 у сироватці та шість УЗД-змінних<sup>316,330,531,532</sup>; індекси ризику злоякісних новоутворень (Risk of Malignancy Indexes, RMI-1–4), у яких використовуються УЗД-параметри, статус пацієнтки щодо менопаузи та сироватковий CA-125<sup>339,358,359,533–539</sup>; поєднання індексу симптомів (symptom index, SI) із результатами визначення CA-125 і HE4<sup>153</sup> та рекомендації ACOG/SGO щодо (раннього) скерування пацієнток, засновані на віці пацієнтки, рівнях CA-125, даних фізикального обстеження, результатах досліджень візуалізації та сімейному анамнезі<sup>351,371,540</sup>. У низці проспективних досліджень порівнювали декілька алгоритмів між собою або алгоритми з іншими показниками, щоб визначити, який з них є найбільш точним предиктором злоякісності<sup>212,214,215,338,357–359,378,379</sup>.

На сьогодні NCCN Guidelines не підтримують жодного з цих методів. Оскільки первинна оцінка та хірургічне зменшення об'єму пухлини онкогінекологом пов'язані з поліпшенням виживаності, усі пацієнтки з підозрою на злоякісне новоутворення яєчників (на підставі клінічних даних) мають бути скеровані до досвідченого онкогінеколога на оцінювання — як для визначення придатності до різних варіантів первинного хірургічного втручання, так і для вибору найкращого методу отримання матеріалу, необхідного для встановлення остаточного діагнозу<sup>147,218–221</sup>. Онкогінеколог повинен брати участь в оцінці того, чи є пацієнта відповідним кандидатом на хірургічне втручання та (або) відповідним кандидатом на неоад'ювантну терапію, а також у розгляді лапароскопічної оцінки для визначення можливості хірургічного зменшення об'єму пухлини. Пацієнток із прихованими STIC також слід проконсультувати в онкогінеколога щодо лікування.



### Обстеження для пацієнток, скерованих із діагнозом, установленим за результатами попередньої операції

Іноді пацієнток скерують до установ — членів NCCN після попереднього встановлення діагнозу раку яєчників у результаті хірургічного втручання або біопсії тканин (цитогістологічним методом). У певних випадках пацієнткам із вперше діагностованим раком яєчників проводили циторедуктивне хірургічне втручання та комплексні процедури зі стадіювання пухлини (тобто вони відповідали стандартам хірургічного стадіювання Групи онкогінекології (Gynecologic Oncology Group, GOG))<sup>541</sup>. В іншому разі звернення відбувається після незавершеної операції та (або) стадіювання (наприклад, матка та (або) придатки інтактні, сальник не видалений, неповна дисекція лімфатичних вузлів, потенційно резектабельні вогнища залишкової хвороби, хірургічна стадія не повністю задокументована, прихована інвазивна карцинома, виявлена під час операції зі зниженням ризику). Компоненти хірургічного стадіювання перераховано в алгоритмі (див. розділ *Принципи хірургічного лікування* в алгоритмі).

Процедури обстеження дуже схожі для пацієнток з об'ємним утворенням малого тазу визначеного та невизначеного походження на момент скерування. У цих випадках оцінка онкогінекологом важлива для визначення того, чи була попередня операція проведена належним чином, чи необхідна додаткова операція. Слід проаналізувати попередні дослідження з візуалізації та протокол операції, щоб визначити, які додаткові дослідження необхідні та поінформувати пацієнту про тактику лікування. Можуть знадобитись додаткові візуалізаційні дослідження для скринінгу віддалених проявів захворювання та оцінки вогнищ залишкової хвороби, не видалених під час попередньої операції. Варіанти візуалізації включають КТ або МРТ, ПЕТ/КТ та (або) УЗД органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу. Усі візуалізаційні обстеження мають виконуватися з

контрастуванням, якщо немає протипоказань. Патоморфологічний аналіз зразків тканин, отриманих під час попередньої операції, важливий для підтвердження діагнозу та визначення типу раку. Слід виконати загальний аналіз крові та біохімічний аналіз із ПП; CA-125 або інші пухлинні маркери слід визначати за показаннями, щоб підтвердити ймовірний діагноз і визначити вихідний рівень маркера для контролю під час подальшого спостереження. Див. розділ *Лабораторні дослідження та дослідження біомаркерів* вище. Якщо це не було зроблено раніше, обстеження має включати збирання сімейного анамнезу, оцінку генетичного ризику, а також генетичне тестування щодо мутацій зародкової лінії та соматичних мутацій. Рекомендації щодо генетичного тестування можна знайти в рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: рак молочної залози, яєчників, підшлункової залози (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic) і рекомендаціях NCCN Guidelines щодо оцінки високого генетичного / сімейного ризику: колоректальний рак (NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal) (доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)). Як описано в розділі *Молекулярне тестування* нижче, визначення мутацій зародкової лінії та (або) соматичних мутацій гена *BRCA1/2* дає інформацію про вибір підтримувальної терапії (після хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини). Після попередньої операції може знадобитися молекулярний аналіз пухлинної тканини. За відсутності мутації гена *BRCA1/2* статус дефіциту гомологічної рекомбінації може надати інформацію про величину користі від підтримувальної терапії інгібітором полі(АДФ-рибозо)полімерази (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase inhibitors, PARPi) (категорія 2B).



### Діагностика, патоморфологічний аналіз і стадіювання

Більшість видів раку яєчників, включно з LCOC, діагностуються після патоморфологічного аналізу біопсійного або хірургічного зразка, які можна отримати до операції, під час операції або після операції. За можливості слід уникати тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ) для діагностики раку яєчників у пацієнток з імовірною ранньою стадією захворювання, щоб запобігти розриву кісти та поширенню злюкісних клітин у черевну порожнину; водночас ТГАБ може бути необхідністю в пацієнток, які не є кандидатами для первинного хірургічного зменшення об'єму пухлини, наприклад у пацієнток з генералізованою лімфаденопатією, пацієнток старшого віку або пацієнток із поганим загальним станом здоров'я<sup>542,543</sup>. Первінний перитонеальний рак і рак фаллопієвих труб зазвичай діагностуються після операції (якщо немає значного ураження яєчника) або до операції (якщо було взято біоптат і пацієнці вже була проведена двостороння оофоректомія).

Патоморфологічні зразки пацієнток із неоднозначними результатами патоморфологічного дослідження або пацієнток, скерованих до установ — членів NCCN після встановлення попереднього діагнозу раку яєчників, потребують оцінки патоморфологами в установах — членах NCCN.

Первінний перитонеальний рак і рак фаллопієвих труб лікують так само, як епітеліальний рак яєчників, тому розрізнення цих трьох можливих варіантів локалізації первинного вогнища менш важливе, ніж виключення інших видів раку, які зазвичай уражають придатки, як-от рак матки, рак шийки матки, рак шлунково-кишкового тракту (тонкої та товстої кишки, підшлункової залози) або лімфоми<sup>544,545</sup>; також необхідно виключити добрякісні пухлини яєчників та інших органів (наприклад, серозну цистаденому)<sup>546</sup>. Крім того, необхідно виключити метастази в яєчники (див. *Муцинозні карциноми*).

Протокол CAP є корисним інструментом ухвалення патоморфологічних висновків; він був оновлений для відповідності Посібнику зі стадіювання раку Американського об'єднаного комітету з вивчення раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC), 8-ме видання<sup>230,547</sup>. Спираючись на протокол CAP (версія 1.1.1.0; лютий 2020 р.)<sup>230</sup> і консенсус колегії, NCCN Guidelines рекомендують, щоб патоморфологічний аналіз описував такі елементи: усі вогнища пухлини (наприклад, яєчник, фаллопієва труба, очеревина, що вкриває малий таз / черевну порожнину, матка, шийка матки, сальник); усі розміри пухлини; для пухлин яєчників / фаллопієвих труб — ураження поверхні (є / немає / неможливо визначити), цілісність зразка (капсула / серозна оболонка ціла / розірвана / фрагментована); гістологічний тип і ступінь; поширення та (або) відсіви (якщо взято зразки / ідентифіковано); результати цитологічного дослідження перитонеальної / асцитичної рідини / змивів і плевральної рідини; кількість і розташування досліджених лімфатичних вузлів і розмір найбільших метастатичних скупчень клітин у лімфатичних вузлах; а також ознаки STIC, ендометріозу (особливо, якщо він пов'язаний із ендометріоїдою або світлоклітинною карциномою) та ендосальпінгіозу.

Повна гістологічна класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) включена до рекомендацій NCCN Guidelines<sup>1</sup>. Керівництво ВООЗ із патоморфології також є корисним ресурсом<sup>1,548</sup>.

#### Гістологічні підтипи

Епітеліальний рак яєчників має чотири основні підтипи, зокрема серозний, ендометріоїдний, муцинозний і світлоклітинний; у більшості пацієнток (блізько 70 %) розвивається серозний рак<sup>3,549-552</sup>.

Молекулярна характеристика світлоклітинних, муцинозних або серозних пухлин низького (1-го) ступеня злюкісності передбачає, що мутації в клітинах за цих типів раку відрізняються від мутацій у



пухлинах вищого ступеня зложісності<sup>553-555</sup>. На основі цих молекулярних змін рак яєчників можна розділити на типи 1 та 2. Наявні дані свідчать про те, що серозні пухлини можуть бути класифіковані як низького (1-го) або високого (2-го або 3-го) ступеня зложісності<sup>549,556-561</sup>.

Границі епітеліальні пухлини яєчників, також звані пухлинами LMP або атиповими проліферативними пухлинами, є ще одним типом первинних епітеліальних уражень. Терміни для границі епітеліальних пухлин з роками змінилися, і останні протоколи CAP не використовують термін LMP<sup>230,562</sup>. Границі пухлини мають цитологічні характеристики, що вказують на зложісність, і можуть макроскопічно нагадувати інвазивний рак, але мікроскопічна оцінка не показує ознак очевидної інвазії з утворенням пухлинних вузлів, хоча зрідка інвазивні відсіви пухлини (які продовжують відповідати діагнозу границіного епітеліального ураження) можуть бути ідентифіковані патологоанатомом мікроскопічно. Характерною патологічною ознакою типового епітеліального раку яєчників є ідентифікація перитонеальних відсівів, які мікроскопічно та (або) макроскопічно проникають в очеревину. Границі епітеліальні пухлини зазвичай серозні чи муцинозні; але можуть зустрічатися й інші гістологічні підтипи (див. розділ *Гістологічна класифікація ВООЗ* в алгоритмі)<sup>1,230</sup>.

Карциносаркоми, що виникають у яєчниках, фалlopієвих трубах або очеревині, також звані карциномами мюллерівського походження або МММТ, є двокомпонентними пухлинами, зі зложісними епітеліальними та саркоматозними елементами. Дослідження клональності припускають, що ці пухлини є метапластичними карциномами, причому обидва компоненти виникають із епітеліального попередника, а саркоматозний компонент виникає в результаті трансдиференціювання (епітеліально-мезенхімальний перехід)<sup>563-570</sup>.

Герміногенні пухлини належать до неепітеліального підтипу та включають дисгерміноми, незрілі тератоми, ембріональні пухлини та пухлини ендодермального синуса (жовткового мішка)<sup>1</sup>. Зложісні пухлини строми статевого тяжа, ще один неепітеліальний підтип, зустрічаються рідко й включають гранульозоклітинні пухлини (найпоширеніші) і пухлини з клітин Сертолі — Лейдіга<sup>1</sup>.

У деяких випадках може бути складно розрізнати підтипи раку. Наприклад, ендометрійдні пухлини високого ступеня зложісності буває складно відрізняти від серозних пухлин високого ступеня зложісності<sup>549</sup>. Деякі ендометрійдні пухлини схожі на світлоклітинні пухлини, тоді як інші можуть нагадувати пухлини строми статевого тяжа<sup>549</sup>. У диференційній діагностиці може допомогти імуногістохімічне (ІГХ) дослідження з певними маркерами. Більшість (80–90 %) серозних карцином є позитивними щодо гена пухлини Вільмса 1 (*WT1*), натомість ендометрійдні та світлоклітинні карциноми зазвичай є негативними<sup>562,571,572</sup>. Ендометрійдні аденокарциноми зазвичай позитивні щодо цитокератину 7 (CK7), PAX8, CA-125 і естрогенових рецепторів. Наявність ендометріозу іноді може допомогти розрізнати підтипи, оскільки світлоклітинний рак та ендометрійдні пухлини можуть бути пов’язані з ендометріозом, тоді як інші підтипи в такому разі менш імовірні<sup>562</sup>. Ендометрійдні карциноми також дуже подібні за зовнішнім виглядом до пухлин строми статевого тяжа<sup>562</sup>. Більшість світлоклітинних карцином експресують напсин А, маркер, специфічний для цього підтипу<sup>573</sup>. На основі гістологічних висновків складно відрізняти первинний муцинозний рак яєчників від метастазів у ШКТ<sup>574-576</sup>. Імунофарбування PAX8 типово для первинних пухлин<sup>572</sup>, хоча відсутність PAX8 не виключає яєчник як первинне вогнище захворювання. SATB2 відповідає товстокишковому походженню<sup>577</sup>. Метастатичні колоректальні аденокарциноми також зазвичай позитивні за CK20 і CEA.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Стадія під час установлення діагнозу, прогноз, типовий перебіг захворювання та реакція на конкретні методи лікування різняться залежно від підтипу раку<sup>6,549,551,552,578,579</sup>. У NCCN Guidelines більшість рекомендацій засновані на даних, отриманих від пацієнтік із найпоширенішими підтипами — серозним раком високого ступеня злойкісності та ендометрійдним раком 2/3 ступеня. NCCN Guidelines також включають рекомендації спеціально для пацієнтік із менш поширеними формами раку яєчників (LCOC), до яких у рекомендаціях NCCN Guidelines належать: карциносаркома, світлоклітинна карцинома, муцинозна карцинома, серозна пухлина низького ступеня злойкісності, ендометрійдна пухлина 1-го ступеня, гранична епітеліальна пухлина, злойкісна пухлина строми статевого тяжа та злойкісні герміногенні пухлини.

### Стадіювання

Рекомендації NCCN Guidelines щодо раку яєчників відображають важливість стадії та ступеня захворювання для прогнозу та рекомендацій щодо лікування. Рак яєчників класифікується в першу чергу за стадіями з I по IV з використанням системи стадіювання Міжнародної федерації гінекології та акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), яка була схвалена AJCC та включена до системи стадіювання AJCC Cancer Staging Manual, 8-е видання, яка була опублікована наприкінці 2016 року та набула чинності для всіх випадків раку, зареєстрованих 1 січня 2018 року або пізніше (див. розділ *Стадіювання алгоритму*)<sup>547,557</sup>. Більше ніж у половини пацієнтік є віддалені прояви захворювання, хоча деякі LCOC частіше діагностують на ранніх стадіях<sup>7,9,580</sup>. Серозний рак яєчників нині часто називають раком низького (більшість серозних пухлин 1-го ступеня) чи високого ступеня злойкісності (більшість серозних пухлин 2-го чи 3-го ступеня)<sup>230,549,556,557,559,560</sup>. Патоморфологи можуть вказувати гістологічні ступені 1, 2 або 3 для ендометрійдних карцином,

муцинозних карцином і пухлин стадії IC<sup>230</sup>. Первина перитонеальна аденокарцинома, карцинома фалlopієвих труб та LCOC також стадіюються з використанням системи стадіювання раку яєчників FIGO/AJCC (8-е видання)<sup>547,556,557</sup>. За винятком деяких осіб із пухлинами стадії I 1-го ступеня (у яких виживаність перевищує 95 % після великої лапаротомії), пацієнтік з рештою стадій раку яєчників, імовірно, потребуватимуть лікування після хірургічного стадіювання. Усіх пацієнтік із раком яєчників, особливо тих, які потребують додаткового лікування, слід заохочувати до участі у відповідному клінічному дослідженні.

CAP також ухвалила протокол патоморфологічного аналізу та стадіювання раку для дослідження зразків від пацієнтік із первинними пухлинами яєчника, фалlopієвих труб або очеревини, включно з вимогами Посібника зі стадіювання AJCC, 8-е видання, і системи стадіювання FIGO щодо категоризації за системою рTNM<sup>230</sup>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Молекулярні дослідження

У разі патоморфологічного підтвердження раку яєчників, раку фалlopієвих труб або первинного перитонеального раку пацієнток слід скерувати на оцінку генетичного ризику, а також на виявлення мутацій зародкової лінії та соматичних мутацій (якщо вони не проводились раніше). Ця рекомендація з виявлення мутацій зародкової лінії та соматичних мутацій навмисно сформульована досить широко, щоб у генетичного консультанта та онколога була можливість замовити будь-які молекулярні тести, які вони вважають необхідними, на основі індивідуальної оцінки пацієнтки та її сімейного анамнезу щодо раку. Оскільки тестування на мутації гена *BRCA1/2* зародкової лінії та (або) соматичних клітин дає змогу отримати інформацію для вибору підтримувальної терапії в пацієнток зі стадіями захворювання II–IV, у яких спостерігається повна відповідь (ПВ) або часткова відповідь (ЧВ) після хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини, члени колегії NCCN згодні з тим, що важливо встановити статус щодо мутацій гена *BRCA1/2* в пацієнток, яким може бути показана підтримувальна терапія після завершення хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини. На основі статусу щодо гомологічної рекомбінації (наприклад, дефіцит гомологічної рекомбінації (*homologous recombination deficient*, HRD) або профіцит гомологічної рекомбінації (*homologous recombination proficient*, HRP)) можна отримати інформацію про ступінь користі підтримувальної терапії інгібітором PARP для пацієнток без мутації *BRCA1/2*. Додаткові рекомендації щодо обстеження, стадіювання та первинного лікування раку яєчників, раку фалlopієвих труб і первинного перитонеального раку див. у OV-1 рекомендацій на <http://www.NCCN.org>.

З появою технології секвенування нового покоління колегія обговорила, чи слід рекомендувати комплексний молекулярний аналіз пухлини для всіх пацієнток. Деякі члени колегії заявили, що

комплексне тестування пухлини може не знадобитися для деяких пацієнток на попередньому етапі, особливо для пацієнток із мутацією гена *BRCA1/2* зародкової лінії або інших генів шляху гомологічної рекомбінації / репарації ДНК. Однак для деяких пацієнток (наприклад, без мутації *BRCA1/2* або з рецидивом захворювання) може бути корисним ретельний молекулярний аналіз пухлини, щоб визначити додаткові варіанти таргетної терапії. Колегія погодилася з тим, що тестування пухлини може бути корисним на багатьох етапах розвитку захворювання.

Отже, чинні рекомендації містять вказівку на молекулярний аналіз пухлини як на попередньому етапі, так і в разі рецидиву (OV-B 1 з 3). Мета тестування пухлини на попередньому етапі полягає в тому, щоб оптимізувати ідентифікацію молекулярних змін, які можуть дати інформацію про використання втручань із доведеною ефективністю, як-от інгібіторів PARP, за таких умов. Молекулярні зміни, які слід досліджувати за цих умов, включають статус щодо *BRCA1/2*, втрату гетерозиготності або статус щодо гомологічної рекомбінації за відсутності мутації гена *BRCA* зародкової лінії.

Інші молекулярні маркери пухлинної тканини можуть стати підґрунттям для вибору лікування перsistуючого або рецидивного захворювання, але їх тестування не потрібно доти, доки не буде доведено рефрактерність або рецидив захворювання. Колегія рекомендує, щоб молекулярний аналіз пухлини в разі рецидиву включав принаймні тести для виявлення потенційної користі від таргетних терапевтичних засобів, які мають пухлиноспецифічний ефект або ефект, що не залежить від локалізації пухлини. До таких тестів належать, зокрема: ген *BRCA1/2*, статус щодо HR, мікросателітна нестабільність (*microsatellite instability*, MSI), репарація неспарених основ (*mismatch repair*, MMR), мутаційне навантаження пухлини (*tumor mutational burden*, TMB), гени *BRAF* і *NTRK*, якщо попереднє тестування не



включало ці маркери. Колегія підкреслює, що більш повний аналіз пухлини може бути вкрай важливим для менш частих гістологічних варіантів із обмеженою кількістю затверджених схем лікування. Перед вибором системної терапії рефрактерного або рецидивного захворювання необхідно провести валідоване молекулярне дослідження пухлини в установі, схваленій відповідно до стандарту Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), з використанням останнього доступного зразка пухлинної тканини.

Discussion  
update in  
progress



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Первинне лікування

Первинне лікування в разі ймовірного раку яєчників, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку зазвичай складається з відповідного хірургічного стадіювання та хірургічного зменшення об'єму пухлини, із подальшою системною хіміотерапією в більшості (але не у всіх) пацієнток<sup>13,142,218,581,582</sup>. Однак для деяких пацієнток із ранньою стадією захворювання в межах первинного лікування може бути достатньо лише хірургічного втручання (із подальшим спостереженням). Крім того, для деяких гістологічних підтипів можна розглянути ад'юvantну терапію гормональними засобами. NACT з проміжним хірургічним зменшенням об'єму пухлини (interval debulking surgery, IDS) слід розглядати в пацієнток із пізньою стадією раку яєчників, які не є належними кандидатами для попереднього первинного хірургічного зменшення об'єму пухлини (primary debulking surgery, PDS) через похилий вік, старечу астенію, поганий функціональний статус, супутні захворювання або в яких навряд чи можливо досягти оптимальної циторедукції<sup>480,583</sup>. Нові дані підтверджують збільшення ролі інгібіторів PARP у лікуванні раку яєчників<sup>584</sup>. У межах первинного лікування інгібітори PARP було включено як варіант підтримувальної терапії, рекомендованої NCCN, для окремих пацієнток після хіміотерапії першої лінії. Кожен із цих варіантів первинного лікування, включно з варіантами підтримувальної терапії після хіміотерапії першої лінії, докладніше описано нижче. Як зазначено вище, для всіх пацієнток із підозрюваним або підтвердженим раком яєчників онкогінеколог повинен брати участь в оцінці того, чи є пацієнка відповідним кандидатом на хірургічне втручання та (або) відповідним кандидатом на неoad'юvantну терапію, а також у розгляді можливості лапароскопічної оцінки пухлини для визначення доцільності хірургічного зменшення об'єму пухлини. Рекомендації NCCN Guidelines містять вказівки щодо корекції симптомів та оптимального підтримувального догляду всім пацієнткам; їх слід скерувати на

оцінювання необхідності паліативного догляду, якщо це доречно (див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо паліативного догляду на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org))<sup>161,585,586</sup>.

### Первинне хірургічне втручання

З огляду на публікації про кращі наслідки хірургічного втручання, рекомендовано, щоб онкогінеколог визначав оптимальний хірургічний підхід і виконував відповідну первинну хірургічну операцію<sup>219-221</sup>. Більшості пацієнток рекомендується відкрита лапаротомія, але за певних обставин можуть бути доречними й мінімально інвазивні методи (див. розділ *Відкрита лапаротомія порівняно з мінімально інвазивними методами*). Пацієнток на пізній стадії захворювання перед операцією слід проконсультувати щодо встановлення інфузійних портів, якщо розглядається можливість внутрішньоочеревинної (в/o) хіміотерапії. Інтраопераційна патологоанатомічна оцінка з використанням заморожених зрізів може допомогти у веденні пацієнток, підтверджуючи діагноз і тип раку, а також стати джерелом інформації про ступінь поширення захворювання. Для всіх процедур хірург має вказати в протоколі операції: 1) ступінь поширення вихідного захворювання в області тазу, середньому та верхньому поверхах черевної порожнини до хірургічного зменшення об'єму пухлини; 2) у якому обсязі проведено резекцію, повному чи неповному; і 3) якщо резекція була неповною, кількість і розмір вогнищ залишкової хвороби у вищезгаданих областях після хірургічного зменшення об'єму пухлини<sup>587</sup>.

Для більшості пацієнток із підозрою на злокісне новоутворення яєчників, фаллопієвих труб або первинне новоутворення очеревини початкове хірургічне втручання має включати гістеректомію (за наявності матки) і ДСО з комплексним стадіюванням і хірургічним зменшенням об'єму пухлини за показаннями<sup>13,588,589</sup>. Цей підхід рекомендований для стадій IA–IV за умови можливості досягнення



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

оптимальної циторедукції, якщо пацієнта є кандидатом на хірургічне втручання та питання про фертильність не стоїть. Це описано більш докладно в розділі нижче, який має назву *Хірургічне зменшення об'єму пухлини в разі вперше діагностованого захворювання*.

Для пацієнток із ранньою стадією захворювання, які хочуть зберегти фертильність, може бути варіантом операція в меншому обсязі, як описано в розділі *Варіанти збереження фертильності в разі I стадії захворювання*.

NACT з IDS слід розглядати в пацієнток із пізньою стадією раку яєчників, які не є належними кандидатами для PDS через похилий вік, старечу астенію, поганий функціональний статус, супутні захворювання або в яких навряд чи можливо досягти оптимальної циторедукції<sup>480,583</sup>. Очікувана користь від NACT полягає в поліпшенні стану пацієнтки з медичної точки зору та (або) клінічній відповіді, що підвищить імовірність оптимальної циторедукції під час IDS.

Пацієнтки, які отримують NACT та IDS, також мають отримувати післяопераційну ад'юvantну хіміотерапію. Див. розділи *Неоад'юvantна хіміотерапія* та *Проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини*. Як описано в розділі *Лапароскопічна оцінка пухлини перед резекцією*, для деяких пацієнток з об'ємним новоутворенням може бути доцільно мінімально інвазивна процедура для отримання біопсійного матеріалу з метою підтвердження діагнозу та (або) молекулярного тестування, а також для визначення можливості досягнення оптимальної циторедукції.

### **Відкрита лапаротомія порівняно з мінімально інвазивними методами**

У більшості випадків, коли хірургічне втручання рекомендується в межах первинного лікування в разі підозри на злокісне новоутворення яєчників, фалlopієвих труб або первинне новоутворення очеревини, воно має виконуватись у спосіб відкритої

лапаротомії, зокрема через вертикальний серединний розріз передньої черевної стінки. Рекомендації щодо хірургічної операції наголошують, що відкриту лапаротомію слід проводити в більшості пацієнток, які потребують хірургічного стадіювання, первинного або проміжного хірургічного зменшення об'єму пухлини або вторинної циторедукції.

Удосконалення мінімально інвазивних методів і відбір відповідних пацієнток є темами численних досліджень і дискусій<sup>590-620</sup>. Мінімально інвазивні методи зазвичай використовуються на ранній стадії захворювання (або ймовірній ранній стадії захворювання), і деякі дослідження не показали відмінностей у результататах хірургічного втручання, частоті рецидивів або виживаності в пацієнток, яким було виконано мінімально інвазивне втручання для стадіювання, порівняно з тими, кому стадіювання проводили під час відкритого хірургічного втручання<sup>591,593-595,598-600,604,611-614,621-625</sup>. У разі виявлення ознак метастазування в лімфатичні вузли або локалізованого карциноматозу, лімфаденектомія та повна тазова перitonектомія можуть бути виконані з використанням мінімально інвазивних методів<sup>608</sup>. У рекомендаціях NCCN Guidelines зазначено, що на ранніх стадіях захворювання мінімально інвазивні методи досягнення хірургічних цілей можуть бути розглянуті в окремих пацієнток, якщо вони виконуються досвідченим онкогінекологом<sup>315,588,601,626,627</sup>.

Дослідження пацієнток, що перенесли PDS із приводу пізньої стадії захворювання, показали, що хірургічне зменшення об'єму пухлини й хірургічне стадіювання технічно можливо здійснити з використанням мінімально інвазивних методів; гістеректомію й односторонню сальпінгоофоректомію (ОСО) або ДСО також можна виконати з використанням мінімально інвазивного підходу<sup>597,602</sup>. У декількох дослідженнях повідомлялося про результати пацієнток, яким після NACT було виконано IDS за допомогою мінімально інвазивних



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

методів<sup>603,606,607,609,619</sup>. Ці дослідження показали, що для пацієнток, які перенесли IDS, мінімально інвазивні підходи безпечно, технічно здійсненні та дають змогу досягти оптимальної циторедукції; пухлиноспецифічна виживаність може виявитись гіршою (ніж для лапаротомії), якщо пацієнтки не були ретельно відібрани; крім того, у пацієнток зі значним поширенням пухлинного ураження, ймовірно, слід переходити до відкритої лапаротомії<sup>603,606,607,609,619</sup>. Згідно з рекомендаціями NCCN Guidelines в окремих пацієнток (що перенесли NACT) можна використовувати мінімально інвазивні процедури під час IDS, за умови, що оптимальне хірургічне зменшення об'єму пухлини є можливим. Якщо оптимальне хірургічне зменшення об'єму пухлини в пацієнтки з використанням мінімально інвазивних методів під час PDS або IDS неможливо, у таких пацієнток слід переходити до відкритої процедури.

### Лапароскопічна оцінка пухлини перед резекцією

В окремих пацієнток із пізньою стадією захворювання можна застосовувати мінімально інвазивні процедури (лапароскопія з метою оцінки), щоб оцінити ймовірність досягнення оптимальної циторедукції за допомогою PDS та визначити, чи може NACT виявиться кращим варіантом первинного лікування<sup>628-639</sup>. У рандомізованому дослідженні оцінювали, чи може лапароскопія бути корисною як предиктор можливості досягнення оптимальної циторедукції (вогнища залишкової хвороби < 1 см). Оптимальної циторедукції було досягнуто в 90 % (92/102) пацієнток, рандомізованих до групи лапароскопії для оцінки, порівняно з 61 % (60/99) пацієнток, які були рандомізовані до групи лапаротомії без лапароскопії для оцінки (відносний ризик (ВР): 0,25; 95 %-й ДІ: 0,13–0,47;  $P < 0,001$ )<sup>634</sup>. Лапароскопію для оцінки ступеня поширення захворювання та можливості проведення резекції часто використовували у великих проспективних дослідженнях, у яких проводили валідацію NACT та

IDS; вона була обов'язковою в одному з таких досліджень (SCORPION)<sup>481-483,639,640</sup>.

### *Варіанти збереження фертильності в разі I стадії захворювання*

Збереження фертильності є областю й предметом активних досліджень, що розвивається, у цьому контексті вивчають безліч підходів; крім того, слід враховувати низку факторів, специфічних для пацієнтки й конкретного випадку, особливо в пацієнток зі зложісними новоутвореннями<sup>641-643</sup>. Пацієнток, які бажають зберегти фертильність, слід скерувати до ендокринолога-репродуктолога для передопераційного обстеження та консультації. Великі ретроспективні дослідження та метааналізи показали, що в разі епітеліального раку яєчників I стадії хірургічне втручання зі збереженням фертильності вочевидь не знижувало безрецидивну виживаність (БРВ) або загальну виживаність (ЗВ) порівняно з радикальним оперативним втручанням<sup>644-653</sup>. Хоча світлоклітинний гістологічний тип пов'язаний із підвищеним ризиком несприятливих наслідків<sup>651</sup>, деякі дослідження показали, що навіть серед пацієнток зі світлоклітинним раком стадії I хірургічне втручання зі збереженням фертильності не збільшує ризику рецидиву та не скорочує виживаність порівняно з радикальною операцією<sup>645,646,649,650,653</sup>. Великі ретроспективні дослідження серед пацієнток із граничними пухлинами яєчників I стадії показали, що частота рецидивів і виживаність пацієнток, яких лікували методиками зі збереженням фертильності, аналогічні показникам тих, кому було проведено радикальне хірургічне втручання<sup>654-657</sup>. У ретроспективних дослідженнях, зокрема з використанням багатофакторного аналізу, операції зі збереженням фертильності не виявилися пов'язаними з гіршими результатами (а саме БРВ, виживаність без прогресування захворювання (ВБП), ЗВ) порівняно з операціями більшого обсягу в пацієнток із герміногенними пухлинами I стадії та пухлинами строми статевого тяжа. Хірургічне втручання зі збереженням фертильності



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

можна розглянути в пацієнток, які хочуть зберегти фертильність і мають очевидне захворювання на ранній стадії та (або) пухлини низького ризику, як-от інвазивні епітеліальні пухлини на ранній стадії, ураження з LMP, злюкісні герміногенні пухлини або злюкісні пухлини строми статевого тяжа. Навіть якщо контраплатеральний яєчник не можна зберегти, можна розглянути питання збереження матки, оскільки це дає змогу потенційно скористатися допоміжними репродуктивними технологіями в майбутньому. ОСО (зі збереженням матки та контраплатерального яєчника / фаллопієвих труб) і комплексне хірургічне стадіювання можуть бути достатніми для окремих пацієнток, які хочуть зберегти фертильність і вочевидь мають односторонні пухлини стадії IA. Для пацієнток із двосторонніми пухлинами стадії IB, які хочуть зберегти фертильність, можна розглянути проведення ДСО (зі збереженням матки) і комплексного хірургічного стадіювання. У більшості пацієнток, яким показана ОСО або ДСО, слід виконувати комплексне хірургічне стадіювання, щоб виключити приховані вогнища захворювання вищої стадії, оскільки наявні дані показують, що в приблизно 30 % пацієнток (з імовірною ранньою стадією захворювання) стадію захворювання було підвищено після проведення повного хірургічного стадіювання<sup>595,599,600,680-684</sup>. Комплексне хірургічне стадіювання можна не проводити в пацієнток дитячого / підліткового віку із клінічно очевидними злюкісними герміногенними пухлинами на ранній стадії з огляду на літературні відомості з дитячої хірургії, які свідчать, що неповне стадіювання не призводить до гірших результатів (а саме ЗВ)<sup>685</sup>. Для дорослих пацієнток із очевидно злюкісними герміногенними пухлинами яєчників I стадії рекомендується комплексне стадіювання на підставі результатів ретроспективних досліджень, які свідчать, що неповне хірургічне стадіювання може бути пов'язане з підвищеним ризиком рецидиву<sup>686,687</sup>; водночас інші вчені не виявили зв'язку між неповним стадіюванням і БРВ<sup>688</sup>.

### **Хірургічне зменшення об'єму пухлини в разі вперше діагностованого захворювання**

Хірургічне зменшення об'єму пухлини широко визнане як важливий компонент первинного лікування пацієнток із захворюванням клінічних стадій II, III або IV, а численні ретроспективні дослідження окреслили обсяг хірургічного зменшення об'єму пухлини, необхідного для досягнення максимальної циторедукції<sup>142,218,221,676,680,689-691</sup>.

Оптимальна циторедукція визначається в такий спосіб: вогнища залишкової хвороби не мають перевищувати 1 см у максимальному діаметрі або товщині<sup>589,676,692-694</sup>; проте слід докласти максимальних зусиль, щоб видалити всю макроскопічно видimu пухлину, оскільки резекція до R0 забезпечує кращі результати виживаності<sup>689,695</sup>. Попри те що хірургічне зменшення об'єму пухлини є стандартом лікування, ця рекомендація ґрунтуються на ретроспективних даних (і, отже, не є рекомендацією категорії 1)<sup>694</sup>. Загалом процедури, описані в цьому розділі, мають бути частиною хірургічного лікування пацієнток із раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком, щоб досягти в таких пацієнток радше повного стадіювання та максимального хірургічного зменшення об'єму пухлини, ніж резекції всіх видимих проявів захворювання за відповідних обставин із вогнищами залишкової хвороби розміром менше 1 см, якщо повна циторедукція неможлива<sup>696-698</sup>. Ці процедури також застосовуються до багатьох LCOC.

Для пацієнток із вперше діагностованим епітеліальним раком яєчників, очевидно обмеженим яєчником або малим тазом, метою операції є досягнення повної циторедукції всіх вогнищ захворювання в малому тазу та оцінка прихованих вогнищ захворювання у верхньому поверсі живота або заочеревинному просторі. У пацієнток із вперше діагностованим інвазивним епітеліальним раком яєчників, що вражає малий таз і верхній поверх черевної порожнини, метою є



досягнення оптимальної циторедукції всіх абдомінальних, тазових і ретроперitoneальних вогнищ захворювання.

Після здійснення доступу в черевну порожнину слід виконати аспірацію асцитичної рідини або перitoneальний лаваж для цитологічного дослідження перitoneальної рідини. У разі очевидного виходу захворювання за межі яєчників цитологічна оцінка асциту та (або) зразків, отриманих під час перitoneального лаважу, не змінить стадії захворювання або схеми його лікування. У пацієнток із захворюванням, явно обмеженим яєчником або тазом, слід візуалізувати всі поверхні очеревини, а будь-яку поверхню очеревини чи спайки, підозрілі на наявність метастазів, піддають вибірковій резекції або біопсії. У разі відсутності яких-небудь підозрілих ділянок, слід провести вибіркову біопсію очеревини з малого тазу, навколоободових борозен і нижньої поверхні діафрагми.

Слід виконати гістеректомію та ДСО. Хоча гістеректомія рекомендується в більшості пацієнток, ОСО або ДСО зі збереженням матки можуть бути розглянуті для окремих пацієнток із захворюванням очевидної стадії IA/IB, які бажають зберегти фертильність (див. розділ *Варіанти збереження фертильності в разі I стадії захворювання*). Слід докласти всіх зусиль, щоб зберегти неушкодженим інкапсульоване об'ємне утворення яєчника під час видалення<sup>543,598</sup>. У молодих пацієнток, у яких менопауза настане раптово після операції, можна використати різні допоміжні заходи підтримувальної терапії, щоб зменшити припливи та інші симптоми, а також потенційно знизити ризик інших системних супутніх захворювань, імовірність яких підвищується в разі хірургічної менопаузи<sup>699-702</sup>. Не було показано, що ЗГТ погіршує виживаність пацієнток пременопаузального віку з раком жіночих статевих органів; дані проспективних досліджень із цього питання обмежені<sup>703,704</sup>.

Пацієнткам із захворюванням, явно обмеженим яєчником або малим тазом (імовірна стадія I/II), слід виконати оментектомію, щоб виключити більш високу стадію захворювання. У пацієнток із ураженням тазу та верхнього поверху черевної порожнини (стадія III/IV) слід видалити весь уражений сальник.

Застосування систематичної лімфаденектомії є спірним питанням. Рандомізоване дослідження за участю пацієнток із імовірною ранньою стадією захворювання показало, що систематична аортальна та тазова лімфаденектомія була більш ефективною у виявленні вражених метастазами вузлів порівняно із біопсією вузлів (позитивні вузли були виявлені у 22 % порівняно з 9 % відповідно;  $P = 0,007$ ), але не зумовила поліпшення ВБП чи ЗВ<sup>705</sup>. Тривалість операції та частка осіб, які потребували гемотрансфузії, були достовірно вищими в пацієнток, яким було проведено систематичну лімфаденектомію<sup>705</sup>. Однак метааналізи, що включали ретроспективні або обсерваційні дослідження, показали, що систематична лімфаденектомія поліпшує ЗВ у пацієнток із ранньою стадією захворювання, хоча й не поліпшує ВБП<sup>706,707</sup>. Подібно до цього рандомізованого контролюваного дослідження, інші проспективні дослідження із застосуванням систематичної лімфаденектомії показали, що від 3 % до 14 % пацієнток мали позитивні лімфатичні вузли<sup>708-712</sup>.

Деякі проведені раніше проспективні дослідження показали, що систематична лімфаденектомія поліпшує виживаність пацієнток із раком яєчників на пізніх стадіях<sup>713,714</sup>. Проведене раніше міжнародне рандомізоване дослідження за участю пацієнток з епітеліальним раком яєчників стадії IIIB–IV (з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини) показало, що систематична лімфаденектомія поліпшує ВБП порівняно з резекцією лише уражених лімфатичних вузлів, хоча ЗВ не поліпшувалася, час операції був більшим, і більша кількість пацієнток потребувала переливання

крові<sup>715</sup>. Рандомізоване дослідження пацієнток зі стадією IA–IV, які перенесли планову вторинну хірургічну ревізію, показало, що, хоча систематична лімфаденектомія збільшує виявлення метастазів у лімфатичні вузли порівняно з резекцією лише уражених лімфатичних вузлів (позитивні вузли виявлено у 24 % порівняно з 13 %;  $P = 0,02$ ), це не призводить до поліпшення ВБП або ЗВ у всій популяції або субпопуляціях залежно від стадії або обсягу резекції<sup>716</sup>. Як і в інших дослідженнях, систематична лімфаденектомія була пов’язана з більш тривалим часом операції, більшим об’ємом крововтрати та вищою частотою переливання крові, а також більш тривалим перебуванням у стаціонарі<sup>716</sup>. Нещодавно проведене велике рандомізоване дослідження (LION, NCT00712218) показало, що в пацієнток із раком яєчників стадії IIB–IV, яким було виконано повну резекцію вогнищ пухлини за макроскопічними критеріями та лімфатичні вузли яких не мали ознак ураження як до, так і під час операції, лімфаденектомія не поліпшувала ВБП або ЗВ і була пов’язана зі збільшенням частоти серйозних післяопераційних ускладнень та смертності протягом 60 днів після операції<sup>717</sup>. Однак метааналізи, що включають дані ретроспективних та обсерваційних досліджень, показали, що систематична лімфаденектомія поліпшує ЗВ у пацієнток з пізніми стадіями захворювання, навіть якщо ВБП не поліпшується.<sup>706,707,718-720</sup>

Дисекція тазових і парааортальних лімфатичних вузлів рекомендується для пацієнток із захворюванням, обмеженим ураженням яєчників або малого тазу, а також для пацієнток із більш поширеним захворюванням, у яких пухлинні вузли поза межами малого тазу сягають розміру 2 см або менше (імовірна стадія IIIB). Дисекцію парааортальних лімфатичних вузлів слід виконувати через відсікання вузлової тканини від порожнистої вени та аорти з обох боків щонайменше до рівня нижньої брижової артерії, бажано — до рівня ниркових судин. Пріоритетним методом дисекції тазових лімфатичних вузлів є видалення лімфатичних вузлів, розташованих

вище і передньолатерально від загальних клубових судин, вище та медіально від зовнішніх клубових судин, вище та медіально від підчревних судин, а також із затульного отвору щонайменше спереду від затульного нерва<sup>541</sup>.

У пацієнток із більш поширеним ураженням поза межами тазу (вузли > 2 см) підозрілі та (або) збільшенні вузли за можливості піддають резекції<sup>715,721</sup>. З огляду на результати рандомізованих досліджень (описаних вище), систематична дисекція лімфатичних вузлів і резекція клінічно негативних вузлів не потрібні в таких пацієнток, тому що результати не змінять стадію, і така процедура вочевидь не вплине на ЗВ<sup>715-717</sup>.

Деякі хірурги класифікують хірургічне зменшення об’єму пухлини залежно від кількості процедур. Процедури, які можна розглянути для застосування для оптимальної хірургічної циторедукції (для всіх стадій), включають резекцію кишечнику та (або) апендектомію, видалення діафрагмальної або інших поверхонь очеревини, спленектомію, часткову цистектомію та (або) уретeroцистонеостомію, часткову гепатектомію, часткову гастректомію, холецистектомію та (або) дистальну панкреатектомію<sup>690,695,722</sup>.

Обширна резекція метастазів у верхніх відділах черевної порожнини рекомендується в межах хірургічного зменшення об’єму пухлини для пацієнток, які можуть перенести цю операцію, оскільки вона пов’язана з поліпшенням ВБП та ЗВ<sup>690,695</sup>.

Окремі пацієнтки з невеликим обсягом залишкової пухлини після хірургічної циторедукції з приводу інвазивного епітеліального раку яєчників або перитонеального раку II або III стадії є потенційними кандидатами для внутрішньоочеревинної (в/о) терапії<sup>723,724</sup>. У цих пацієнток слід розглянути питання про встановлення в/о катетера під час первинної операції<sup>588</sup>.



### Хірургічні аспекти муцинозних пухлин

Оскільки первинно-інвазивні муцинозні пухлини яєчників трапляються рідко, важливо встановити первинну локалізацію в пацієнток із цими пухлинами. Таким чином, слід ретельно обстежити верхній і нижній відділи ШКТ, щоб виключити приховану первинну пухлину ШКТ із метастазами в яєчники, а апендектомію слід виконувати тільки в пацієнток із запідозреним або підтвердженим муцинозним новоутворенням яєчників, якщо воно виявляється атиповим<sup>725-727</sup>. У такому разі нормальний апендикс не потребує хірургічної резекції.

### Хірургічні аспекти граничних епітеліальних пухлин яєчників (LMP)

Хоча певні дані свідчать про діагностику більш пізньої стадії у разі лімфаденектомії, за іншими даними лімфаденектомія не впливає на ЗВ<sup>728-735</sup>. Однак оментектомія та множинна біопсія очеревини (найчастіші місця перитонеальних відсівів) можуть призводити до встановлення більш пізньої стадії захворювання в пацієнток і впливати на прогноз<sup>734,736-741</sup>, хоча деякі ретроспективні дослідження не виявили зв'язку цих процедур із прогнозом<sup>729,742-744</sup>.

### Допоміжні паліативні хірургічні процедури

Пацієнтки із наявністю симптомів можуть отримати користь від допоміжних паліативних процедур, які виконуються під час первинної або вторинної хірургічної циторедукції. Рішення про застосування допоміжних процедур слід ухвалювати спільно з хірургом-онкогінекологом або практикуючим лікарем, знайомим з особливостями рецидивів раку яєчників. Паліативні хірургічні процедури, які можуть бути доцільними в окремих пацієнтох, включають парацентез або введення постійного перитонеального катетера, торакоцентез, плевродез, відеоторакоскопію або введення плеврального катетера, нефростомію або застосування сечовідніх стентів, гастростомічних трубок, кишкових стентів або хірургічне усунення кишкової непрохідності.

### Аналіз операційних препаратів

Як описано в розділі *Діагностика, патоморфологічний аналіз і стадіювання*, отримані під час операції зразки мають пройти патоморфологічну оцінку для встановлення / підтвердження діагнозу, визначення гістологічного підтипу та визначення стадії. Молекулярне тестування також може бути проведено в більшості пацієнток; докладні рекомендації див. в розділі *Молекулярне тестування*.

### Первинне лікування пацієнток, скерованих із діагнозом, установленним під час попередньої операції

Для пацієнток, скерованих із вперше діагностованим раком яєчників після нещодавньої хірургічної процедури, первинне лікування залежить від результатів, зазначених під час обстеження та оцінки, проведеної онкогінекологом, включно з типом раку, очевидною стадією та обсягом уражень, що належать до залишкової хвороби. Для пацієнток з епітеліальним раком і відсутністю ознак залишкової хвороби під час обстеження подальше хірургічне стадіювання не потрібне, якщо планується ад'юvantна хімітерапія. Для пацієнток із деякими підтипами раку стадії IA/IB спостереження є альтернативою ад'юvantній хімітерапії (таблиця 2). Для пацієнток із цими підтипами та ймовірною стадією IA/IB (і відсутністю ознак залишкової хвороби) можна розглянути хірургічне стадіювання, якщо пацієнту буде визнано кандидатом на спостереження або скорочення числа циклів ад'юvantної хімітерапії. У цих випадках можливе спостереження після повного хірургічного стадіювання, якщо результати підтверджують стадію IA/IB. Проте, якщо під час хірургічного стадіювання встановлено більш високу стадію захворювання, зазвичай рекомендується ад'юvantна хімітерапія, залежно від конкретного типу раку. У деяких випадках з імовірною стадією IA–IC та відсутністю ознак залишкової хвороби, виявлених під час обстеження, пацієнтки можуть вибрати хірургічне стадіювання, щоб отримати підтвердження відповідності критеріям проведення підтримувальної



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

терапії після ад'ювантої хімітерапії. Як обговорюється нижче, варіанти підтримувальної терапії бевацизумабом та інгібітором PARP рекомендуються лише для пацієнток зі стадією II–IV, тому пацієнтки з імовірною стадією IA–IC можуть бути категорією пацієнтів, для яких хірургічне стадіювання набуває особливої важливості — від встановлення більш пізньої стадії захворювання залежатиме, чи відповідатимуть вони критеріям та (або) потребуватимуть підтримувальної терапії.

Пацієнкам з епітеліальним раком та ознаками залишкової хвороби під час обстеження рекомендуються оперативне втручання з циторедукцією пухлини, якщо вогнища залишкової хвороби будуть визнані резектабельними. Після оперативного втручання з циторедукцією пухлини рекомендації щодо ад'ювантного лікування залежатимуть від типу та стадії раку. Якщо вогнища залишкової хвороби будуть визнані нерезектабельними, для лікування таких пацієнток слід застосувати NACT та IDS; також можна розглянути можливість післяопераційної ад'ювантої хімітерапії (див. розділи *Неoad'юванта хімітерапія* та *Проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини*).

### **Ведення пацієнток після первинної операції**

У рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку яєчників ад'юванта терапія визначається як медикаментозне або інше додаткове лікування після операції з приводу раку, призначене для зниження ризику рецидиву захворювання або насамперед для лікування макро- або мікроскопічних проявів залишкової хвороби після хірургічної циторедукції. Більшість пацієнток з епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком після первинної операції мають отримувати ад'юванту системну хімітерапію. Післяопераційне спостереження є варіантом для окремих пацієнток із I стадією захворювання залежно від

гістологічного типу та підстадії раку, як показано в таблиці 2. Спостереження вважається варіантом у цих обраних групах пацієнток зі стадією I через те, що виживаність перевищує 90 % у разі ізольованого хірургічного лікування, або через те, що для захворювання низького ризику в разі певних типів раку не було продемонстровано, що ад'юванта хімітерапія забезпечує явну клінічну користь порівняно з ізольованим спостереженням для пацієнток із повним хірургічним стадіюванням<sup>745–751</sup>. Крім того, післяопераційне спостереження, як правило, слід розглядати тільки для пацієнток, яким було проведено резекцію всіх вогнищ ураження та повне хірургічне стадіювання, щоб виключити клінічно приховані вогнища захворювання, які можуть стати підґрунттям для встановлення більш пізньої стадії захворювання. Для деяких з менш поширених епітеліальних типів раку (наприклад, муцинозного, ендометрійального 1-го ступеня, серозного низького ступеня злюкінності) користь ад'ювантої системної терапії не була продемонстрована, тому спостереження є варіантом вибору (таблиця 2). Якщо аналіз біоптату або зразка, взятого під час операції, свідчить про рак неепітеліального типу, як-от пухлини строми статевого тяжа або герміногенні пухлини, пацієнту слід лікувати відповідно до специфічних алгоритмів лікування неепітеліального раку (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злюкінні пухлини строми статевого тяжа та Злюкінні герміногенні пухлини в алгоритмі*). Інформацію про ці менш поширені типи раку див. в розділах нижче.

Велика кількість різноманітних схем і підходів була випробувана в проспективних рандомізованих дослідженнях як післяопераційна терапія пацієнток із вперше діагностованим раком яєчників. Більшість цих схем включають внутрішньовенну (в/в) хімітерапію, але в/о хімітерапію також було випробувано, так само як і засоби таргетної терапії та препарати інших класів. Нещодавні дослідження показали,

що підтримувальна терапія після післяопераційної хімітерапії на основі препаратів платини може позитивно впливати на ВБП у пацієнток із захворюванням на пізніх стадіях, тому інтеграція підтримувальної терапії до схеми післяопераційного ведення пацієнток зустрічається все частіше та набуває все більшої значущості<sup>752-755</sup>. Вибір негайного післяопераційного лікування має ґрунтуватися на відповідності пацієнток критеріям підтримувальної терапії. Більш докладно це питання обговорюється в розділі *Варіанти ведення пацієнток після хімітерапії першої лінії*.

З огляду на результати рандомізованих досліджень фази III, рекомендації NCCN Guidelines включають кілька варіантів післяопераційного лікування (протягом 6 тижнів) у пацієнток із поширеним епітеліальним раком: в/в хімітерапія на основі препаратів платини, в/в / в/о хімітерапія на основі препаратів платини та в/о

хімітерапія на основі препаратів платини плюс бевацизумаб, як зазначено в таблиці 3. Конкретні варіанти та дані на користь кожної з цих категорій лікування більш докладно описані в розділах нижче. Для I стадії захворювання дані більш обмежені, і, хоча рекомендації NCCN Guidelines включають деякі варіанти в/в хімітерапії на основі препаратів платини, в/о / в/в хімітерапія й використання бевацизумабу не рекомендуються для захворювання I стадії (таблиця 2). Конкретні варіанти для I стадії захворювання також обговорюються в наступному розділі. Для деяких рідкісних типів раку є додаткові рекомендовані варіанти ад'юvantного лікування, зокрема додаткові варіанти хімітерапії, схеми хімітерапії / бевацизумабу (лише стадія II–IV) і гормональна терапія (таблиця 2 та таблиця 3). Додаткову інформацію про ці варіанти можна знайти в подальших розділах для конкретних LCOC.

**Таблиця 2. Рекомендовані NCCN варіанти ведення пацієнток після попередньої первинної операції з приводу захворювання I стадії, епітеліальні типи раку**

Тип раку	Патоморфологічне стадіювання <sup>a</sup>	Рекомендовані варіанти (категорія 2A, якщо не вказано інше)		
		Спостереження	Стандартна в/в хімітерапія на основі препаратів платини <sup>b</sup>	Інша ад'юvantна системна терапія
Серозна карцинома високого ступеня злюкісності	Стадія IA/B/C	--	Так	--
Ендометріоїдний рак 2-го ступеня	Стадія IA/IB	Так	Так	--
Ендометріоїдний рак 3-го ступеня	Стадія IA/B/C	--	Так	--
Карциносаркома	Стадія IA/B/C	--	Так	Карбоплатин / іфосфамід Цисплатин / іфосфамід Паклітаксел / іфосфамід (категорія 2B)
Світлоклітинна карцинома	Стадія IA	Так	Так	--
Світлоклітинна карцинома	Стадія IB/IC	--	Так	--

Муцинозна карцинома	Стадія IA/IB	Так	--	--
Муцинозна карцинома	Стадія IC	Так	Так	5-ФУ / лейковорин / оксаліплатин Капецитабін / оксаліплатин
Ендометрійдний рак 1-го ступеня	Стадія IA/IB	Так	--	--
Ендометрійдний рак 1-го ступеня	Стадія IC	Так (категорія 2B)	Так	Гормональна терапія (категорія 2B) <sup>c</sup>
Серозна карцинома низького ступеня злюкісності	Стадія IA/IB	Так	--	--
Серозна карцинома низького ступеня злюкісності	Стадія IC	Так (категорія 2B)	Так	Гормональна терапія (категорія 2B) <sup>c</sup>

-- — не рекомендовано; ФУ — фторурацил; в/в — внутрішньовенний

<sup>a</sup> Стадію підтверджено за даними повного хірургічного стадіювання та патоморфологічного аналізу.

<sup>b</sup> Варіанти схем лікування для всіх типів раку включають паклітаксел 175 / карбоплатин, доцетаксел / карбоплатин, карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин, як наведено в таблиці 8. За виключенням варіантів для пацієнток старше 70 років, пацієнток, які мають поганий функціональний статус або супутні захворювання.

<sup>c</sup> Варіанти гормональної терапії включають інгібітори ароматази (анастрозол, летrozол, екземестан), лейпроліду ацетат або тамоксифен.

**Таблиця 3. Рекомендовані NCCN варіанти ведення пацієнток після попередньої первинної операції з приводу захворювання стадій II–IV<sup>a</sup>**

Тип раку	Рекомендовані варіанти (категорія 2A, якщо не вказано інше)	
	Стандартна в/в хімістерапія на основі препаратів платини ± бевацізумаб <sup>b</sup>	Інше
Серозний рак високого ступеня злюкісності	Так	Паклітаксел / цисплатин в/о / в/в (лише для стадії III з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини)
Ендометрійдний рак 2/3-го ступеня	Так	Паклітаксел / цисплатин в/о / в/в (лише для стадії III з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини)
Карциносаркома	Так	Паклітаксел / цисплатин в/о / в/в (лише для стадії III з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини) Карбоплатин / іфосфамід Цисплатин / іфосфамід Паклітаксел / іфосфамід (категорія 2B)

Світлоклітинна карцинома	Так	Паклітаксел / цисплатин в/о / в/в (лише для стадії III з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини)
Муцинозна карцинома	Так	5-ФУ / лейковорин / оксаліплатин ± бевацизумаб (категорія 2B для бевацизумабу) Капецитабін / оксаліплатин ± бевацизумаб (категорія 2B для бевацизумабу)
Серозний рак низького ступеня злюкісності	Так	Гормональна терапія (інгібітори ароматази (анастрозол, летрозол, екземестан), лейпроліду ацетат, тамоксифен) (категорія 2B)
Ендометрійдний рак 1-го ступеня	Так	Гормональна терапія (інгібітори ароматази (анастрозол, летрозол, екземестан), лейпроліду ацетат, тамоксифен) (категорія 2B)

ФУ — фторурацил; в/о — внутрішньоочеревинний; в/в — внутрішньовенний.

<sup>a</sup> За виключенням варіантів для пацієнток старше 70 років, пацієнток, які мають поганий функціональний статус або супутні захворювання.

<sup>b</sup> Паклітаксел 175 / карбоплатин, паклітаксел щотижня / карбоплатин щотижня, доцетаксел / карбоплатин, карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин, паклітаксел щотижня / карбоплатин кожні 3 тижні (1 р./3 тиж.), паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (дослідження ICON-7 і GOG-218), як наведено в таблиці 4 та таблиці 11.

Для всіх пацієнток цілі післяопераційної терапії та міркування щодо вибору та індивідуального ведення випадку під час терапії мають бути обговорені до початку терапії. Що стосується всіх аспектів діагностики та лікування раку яєчників, фаллопієвих труб або перитонеального раку, пацієнток слід заохочувати до участі в клінічних випробуваннях. Аналізи на чутливість / резистентність до хімієтерапевтичних засобів та (або) інші аналізи біомаркерів були запропоновані для обґрунтування рішень, пов'язаних із майбутньою хімієтерапією, у ситуаціях, коли є декілька еквівалентних варіантів хімієтерапії, але поточний рівень доказовості є недостатнім для заміни стандартної хімієтерапії (категорія 3). Перш ніж рекомендувати хімієтерапію, слід перевірити відповідність вимогам щодо належної функції органів і функціонального статусу.

Під час хімієтерапії пацієнток слід ретельно спостерігати та лікувати будь-які ускладнення. Слід контролювати відповідні показники біохімічних аналізів крові. Необхідно проводити відповідне зниження дози та модифікацію хімієтерапії залежно від явищ токсичності, що спостерігаються, і цілей терапії. Розглянути можливість охолодження

шкіри голови для зменшення частоти виникнення алопеції в пацієнток, які отримують хімієтерапію, для якої характерна висока частота алопеції<sup>756</sup>.

### Варіанти в/в хімієтерапії

Порівняння схем в/в хімієтерапії для післяопераційного лікування вперше діагностованого раку яєчників було предметом багатьох проспективних рандомізованих досліджень. У більшості таких досліджень не вдалося виявити значущі відмінності між схемами в результататах ефективності (наприклад, за ВБП чи ЗВ), але багато з них продемонстрували відмінності в профілях токсичності, ймовірності завершення запланованої терапії за певною схемою та ЯЖ. З цієї причини NCCN Guidelines включають низку рекомендованих варіантів післяопераційної в/в хімієтерапії в пацієнток із уперше діагностованим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком. Рекомендовані NCCN варіанти в/в хімієтерапії на основі препаратів платини для лікування епітеліального раку II–IV стадій узагальнено в таблиці 4 разом зі списком досліджень, у яких випробовували ці схеми

(останній стовпець). У таблиці 5, таблиці 6 і таблиці 7 узагальнено результати рандомізованих досліджень, у яких було випробувано схеми, зазначені в рекомендаціях. Схема, яка використовувалася найчастіше, паклітаксел 175 / карбоплатин, протягом багатьох років

вважалася стандартною післяопераційною хімітерапією раку яєчників, тому існує безліч досліджень, в яких її було випробувано (таблиця 5, таблиця 6 і таблиця 7). Ретроспективну інформацію на користь цих варіантів коротко викладено нижче.

**Таблиця 4. В/в хімітерапія: рекомендовані NCCN варіанти для стадій II–IV, всі епітеліальні типи раку<sup>a,b</sup>**

Коротка назва схеми терапії	Подробиці дозування впродовж циклу <sup>c</sup>	Тривалість циклу, тижні	Число циклів	Категорія <sup>d</sup>	Категорія пріоритетності	Рандомізовані дослідження
Паклітаксел 175 / карбоплатин	Паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 3 годин із подальшим введенням карбоплатину AUC 5–6 <sup>e</sup> в/в протягом 30–60 хвилин у день 1	3	6	2A	Пріоритетний варіант	Див. таблиці 5 та 6
Паклітаксел щотижня / карбоплатин щотижня	Паклітаксел 60 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 1 години з подальшим введенням карбоплатину AUC 2 в/в протягом 30 хвилин, щотижня	3	6 (18 тижнів)	2A	Інші рекомендовані варіанти	MITO-7 <sup>757</sup> ICON8 <sup>758,759</sup>
Паклітаксел щотижня / карбоплатин 1 р./3 тиж.	Паклітаксел зі скороченими інтервалами дозування, 80 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 1 години у дні 1, 8 та 15 з подальшим введенням карбоплатину AUC 5–6 <sup>e</sup> в/в протягом 30–60 хвилин у день 1	3	6	2A	Інші рекомендовані варіанти	ICON8 <sup>758,759</sup> JGOG-3016 <sup>760–762</sup> GOG-0262 <sup>763</sup>
Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин	Карбоплатин AUC 5 в/в протягом 30–60 хвилин + пегільований ліпосомальний доксорубіцин 30 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 1 години <sup>f</sup>	4	6	2A	Інші рекомендовані варіанти	MITO-2 <sup>764</sup>
Доцетаксел / карбоплатин	Доцетаксел 60–75 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 1 години з подальшим введенням карбоплатину AUC 5–6 в/в протягом 30–60 хвилин у день 1	3	6	2A	Інші рекомендовані варіанти	SCOTROC1 <sup>765</sup>

AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); в/в — внутрішньовенний; 1 р./3 тиж. — один раз на три тижні.

<sup>a</sup> Включає серозну високого ступеня злюкісності, ендометріоїдну ступеня 2/3, світлоклітинну карциному; стадія IC лише для муцинових карцином, серозних карцином низького ступеня злюкісності та ендометріоїдних карцином 1-го ступеня.

<sup>b</sup> Ці варіанти в першу чергу призначено для пацієнтік віком ≤ 70 років із хорошим функціональним статусом і без супутніх захворювань. Для пацієнтік > 70 років, пацієнтік із поганим функціональним статусом або супутніми захворюваннями див. альтернативні варіанти лікування, описані в розділі *Варіанти для пацієнтік > 70 років або з супутніми захворюваннями або поганим функціональним статусом*.

<sup>c</sup> Для пацієнтік із реакцією гіперчутливості в анамнезі може знадобитися скоригувати час інфузії. Див. *Лікування реакцій на лікарські засоби* в

алгоритмі.

<sup>d</sup> Категорія доказовості та консенсус NCCN.

<sup>e</sup> Зверніть увагу, що через зміни в методиці визначення креатиніну в сироватці дозування карбоплатину також може потребувати перегляду (див. заяву FDA щодо дозування карбоплатину). AUC карбоплатину від 5 до 6 є сучасною вимогою до лікування.

<sup>f</sup> Під час першого циклу інфузію пегільованого ліпосомального доксорубіцину слід виконувати зі швидкістю 1 мг/хв і моніторувати виникнення реакцій у пацієнтки.

**Таблиця 5. В/в хімітерапія: рандомізовані дослідження, під час яких порівнювали паклітаксел 175 / карбоплатин<sup>a</sup> з іншими схемами комбінованої двокомпонентної хімітерапії<sup>b</sup>**

Дослідження	Стадія раку	N <sup>c</sup>	Системна терапія першої лінії <sup>d</sup>			Ефективність <sup>e</sup>	Безпечність / ЯЖ <sup>f</sup>
			Дозування впродовж циклу	Тривалість циклу, тижні	Число циклів		
РКД у Нідерландах / Данії <sup>766,767</sup>	IIB–IV	208	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: нудота, блювання, периферична нейротоксичність</li> <li>• Менше: гранулоцитопенія та тромбоцитопенія</li> </ul>
GOG-158 <sup>f, 768</sup>	III	792	Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: шлунково-кишкова, ниркова та метаболічна токсичність</li> <li>• Менше: тромбоцитопенія</li> </ul>
AGO-OVAR-3 <sup>769-771</sup>	IIB–IV	798	Паклітаксел 185 мг/м <sup>2</sup> у Д1 <sup>g</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: нудота/блювання, втрата апетиту, стомлюваність і нейротоксичність</li> <li>• Менше: гематологічна токсичність</li> <li>• Погіршення загальної ЯЖ, фізичного функціонування, рольового функціонування, когнітивного функціонування</li> </ul>
ChiCTR-TRC-11001333 <sup>772</sup>	II–IV	182	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + недаплатин 80 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	6	ІТПТ: НЗР Стадія III–IV: краща ВБП ( $P = 0,02$ ); НЗР щодо ЗВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Менше: лейкопенія 3–4 ступеня</li> </ul>

Д — день (циклу); ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ITT — сукупність усіх рандомізованих пацієнтів, яким було призначено лікування (intent-to-treat); НЗР — немає значущої різниці між групами; ЯЖ — якість життя; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

<sup>a</sup> У кожному з досліджень використовували таку схему терапії як схему порівняння: паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5–6, обидва в Д1, кожні 3 тижні (1 р./3 тиж.) × 6 циклів.

<sup>b</sup> Двокомпонентні схеми в NCCN Guidelines не рекомендуються.

<sup>c</sup> Н означає загальну кількість рандомізованих пацієнток, включно з пацієнтками контрольної групи, яка отримувала паклітаксел 175 / карбоплатин.

<sup>d</sup> Досліджувана схема терапії порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином.

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

<sup>a</sup> Результати щодо ефективності порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином; НЗР вказує на відсутність значущої різниці між схемами терапії щодо ВБП та (або) ЗВ.

<sup>b</sup> Токсичність або ЯЖ порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином.

**Таблиця 6. В/в хімістерапія: рандомізовані дослідження, під час яких порівнювали паклітаксел 175 / карбоплатин<sup>a</sup> із іншими схемами комбінованої трикомпонентної / чотирикомпонентної хімістерапії**

Дослідження	Стадія раку	N <sup>b</sup>	Системна терапія першої лінії <sup>c</sup>			Ефективність <sup>d</sup>	Безпечність / ЯЖ <sup>e</sup>
			Дозування впродовж циклу	Тривалість циклу, тижні	Число циклів		
ICON3 <sup>773</sup>	IC–IV	653	Циклофосфамід 500 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + доксорубіцин 50 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: нудота/блювання, гарячка</li> <li>• Менше: сенсорна невропатія</li> </ul>
РКД HeCOG <sup>774</sup>	IIC–IV	247	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 7 у Д1 циклів 1, 3, 5 <sup>h</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> у Д1 циклів 2, 4, 6	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: сильна нудота / блювання</li> </ul>
РКДAGO-OCSG <sup>775</sup>	IIB–IV	1282	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 5 у Д1 + епірубіцин 60 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: нудота/блювання, мукозит, інфекції та гематологічна токсичність 3–4 ступеня</li> <li>• Гірша ЯЖ</li> </ul>
NCT00102375 <sup>776</sup>	IIB–IV	1308	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 циклів 1–6 + карбоплатин AUC 5 у Д1 циклів 1–6 + топотекан 1,25 мг/м <sup>2</sup> у Д1–5 циклів 7–10	3	≤ 10	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: гематологічна токсичність 3–4 ступеня та інфекції 3–4 ступеня</li> </ul>
GOG-0182-ICON5 <sup>777,778</sup>	III–IV	4312	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 5 у Д1 + гемцитабін 800 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	8 <sup>i</sup>	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, гарячка/інфекція, гепатотоксичність, периферична невропатія, шлунково-кишкова токсичність</li> </ul>
			Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 5 у Д1 + пегільзований ліпосомальний доксорубіцин 30 мг/м <sup>2</sup> у Д1 циклів 1, 3, 5, 7	3	8 <sup>i</sup>	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, гарячка/інфекція, шлунково-кишкова токсичність</li> </ul>
			Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 циклів 5–8 + карбоплатин AUC 5 у Д3 циклів 1–4, AUC 6 у Д1 циклів 5–8 + топотекан 1,25 мг/м <sup>2</sup> /добу в Д1–3 циклів 1–4	3	8 <sup>i</sup>	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: анемія, гепатотоксичність</li> <li>• Менше: периферична невропатія</li> </ul>

Дослідження	Стадія раку	N <sup>b</sup>	Системна терапія першої лінії <sup>c</sup>			Ефективність <sup>d</sup>	Безпечність / ЯЖ <sup>e</sup>
			Дозування впродовж циклу	Тривалість циклу, тижні	Число циклів		
			Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 циклів 5–8 + карбоплатин AUC 6 у Д8 циклів 1–4, у Д1 циклів 5–8 + гемцитабін 1000 мг/м <sup>2</sup> /добу в Д1 та Д8 циклів 1–4	3	8 <sup>i</sup>	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: тромбоцитопенія, анемія, гепатотоксичність, легенева токсичність</li> <li>• Менше: периферична невропатія</li> </ul>
Bolis et al, 2010 <sup>779</sup>	III–IV	326	Топотекан 1,0 мг/м <sup>2</sup> у Д1–3 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д3 + карбоплатин AUC 5 у Д3	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: стомлюваність, анемія, лейкопенія, нейтропенія</li> </ul>
du Bois et al, 2010 <sup>780</sup>	I–IV	1742	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 5 у Д1 + гемцитабін 800 мг/м <sup>2</sup> у Д1, Д8	3	6	Гірший показник ВБП ( $P = 0,0044$ ) НЗР щодо ЗВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: гематологічна токсичність 3–4 ступеня, стомлюваність</li> <li>• Гірша ЯЖ</li> </ul>
OV-16/ EORTC-55012/ GEICO-0101 <sup>781</sup>	IIB–IV	819	Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> у Д1 циклів 1–4 + топотекан 0,75 мг/м <sup>2</sup> у Д1–5 циклів 1–4 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 циклів 5–8 + карбоплатин AUC 5 у Д1 циклів 5–8	3	8 <sup>j</sup>	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: гематологічна токсичність, тромбоемболічні ускладнення, нудота, блювання та госпіталізація</li> <li>• Менше: невросенсорні ефекти та алергічні реакції</li> </ul>
NSGO, EORTC GCG та NCIC CTG <sup>782</sup>	IIB–IV	887	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 5 у Д1 + епірубіцин 75 мг/м <sup>2</sup>	3	6–9	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: анемія, фебрильна нейтропенія, застосування гранулоцитарного колоніестимулюючого фактору (Г-КСФ), нудота, блювання, мукозит</li> <li>• Менше: алергічні реакції, артрапалгія, міалгія</li> <li>• Гірша ЯЖ</li> </ul>

AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); Д — день (циклу); НЗР — немає значущої різниці між групами; ЯЖ — якість життя.

<sup>a</sup> У кожному з досліджень використовували таку схему терапії як схему порівняння: паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5–6, обидва в Д1, кожні 3 тижні (1 р./3 тиж.) × 6 циклів.

<sup>b</sup> Н означає загальну кількість рандомізованих пацієнтів, включно з пацієнтками контрольної групи, яка отримувала паклітаксел 175 / карбоплатин.

<sup>c</sup> Досліджувана схема терапії порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином.

<sup>d</sup> Результати щодо ефективності порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином; НЗР вказує на відсутність значущої різниці між схемами терапії щодо ВБП та (або) ЗВ.

<sup>e</sup> Токсичність або ЯЖ порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином.

<sup>f</sup> Дозування карбоплатину в контрольній групі дослідження GOG-158 призводило до отримання показника AUC 7,5 (замість AUC 5–6).

<sup>g</sup> Доза паклітакселу в контрольній групі дослідження AGO-OVAR-3 становила 185 мг/м<sup>2</sup> (замість 175 мг/м<sup>2</sup>).

<sup>h</sup> Дозування карбоплатину в контрольній групі дослідження HeCOG призводило до отримання показника AUC 7 (замість AUC 5–6).

<sup>i</sup> У дослідженні GOG-0182-ICON5 для контрольної групи карбоплатин / паклітаксел терапію також проводили у 8 циклів.

<sup>j</sup> У дослідженні OV-16 для контрольної групи карбоплатин / паклітаксел терапію також проводили у 8 циклів.

**Таблиця 7. В/в хімітерапія: рандомізовані дослідження, під час яких порівнювали паклітаксел 175 / карбоплатин<sup>a</sup> з іншими рекомендованими схемами терапії**

Дослідження	Стадія раку	N <sup>b</sup>	Системна терапія першої лінії <sup>c</sup>			Ефективність <sup>d</sup> ВР (95 %-й ДІ)	Безпечність / ЯЖ <sup>e</sup>
			Дозування впродовж циклу	Тривалість циклу, тижні	Число циклів		
ICON3 <sup>773</sup>	ІC–IV	943	Карбоплатин AUC $\geq 5^f$ у Д1	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>Менше: алопеція 3–4 ступеня, гарячка 3–4 ступеня, сенсорна нейропатія 2–3 ступеня, моторна нейропатія 3–4 ступеня</li> </ul>
SCOTROC1 <sup>765</sup>	ІC–IV	1077	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 5 у Д1	3	6 <sup>g</sup>	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>Більше: ШКТ, периферичні набряки, алергічні реакції, зміни нігтів</li> <li>Менше: невросенсорна та невромоторна токсичність, артралгія, алопеція, біль у животі</li> <li>ЯЖ: загальна, НЗР</li> </ul>
MITO-2 NCT00326456 <sup>764</sup>	ІC–IV	820	Карбоплатин AUC 5 у Д1 + пегільзований ліпосомальний доксорубіцин 30 мг/м <sup>2</sup> у Д1	3	3–6 <sup>i</sup>	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>Більше: анемія, тромбоцитопенія, шкірна токсичність, стоматит</li> <li>Менше: невропатія, алопеція, діарея</li> <li>Щодо ЯЖ: менша частота діареї після 3 циклів; втрата апетиту після 3 циклів</li> </ul>
MITO-7 NCT00660842 <sup>757</sup>	ІC–IV	822	Паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> у Д1, Д8, Д15 + карбоплатин AUC 2 у Д1, Д8, Д15	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>Більше: легенева токсичність</li> <li>Менше: нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, невропатія, випадіння волосся, блювання</li> <li>Краща ЯЖ</li> </ul>
JGOG-3016 NCT00226915 <sup>760,761</sup>	ІІ–ІV	637	Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> у Д1, Д8, Д15 <sup>h</sup> + карбоплатин AUC 6 у Д1	3	6	Кращий показник ВБП: 0,76 (0,62–0,91); P = 0,0037 Кращий показник ЗВ: 0,79, (0,63–0,99); P = 0,039	<ul style="list-style-type: none"> <li>Більше: анемія 3–4 ступеня</li> <li>НЗР щодо загальної ЯЖ; гірша ЯЖ за підшкалою FACT-T</li> </ul>
GOG-0262 NCT01167712 <sup>763</sup>	ІІ–ІV	112	Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> у Д1, Д8, Д15 + карбоплатин AUC 6 у Д1	3	6	Кращий показник ВБП: 0,62 (0,40–0,95); P = 0,03	<ul style="list-style-type: none"> <li>Більше: анемія та сенсорна невропатія</li> </ul>

		580	Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> у Д1, Д8, Д15 + карбоплатин AUC 6 у Д1 + бевацизумаб 15 мг/кг у Д1 циклів 2–6 <sup>i</sup>	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Менше: нейтропенія</li> <li>• Гірша ЯЖ за шкалою FACT-O ТОІ</li> </ul>
ICON8 NCT01654146 <sup>758,759</sup>	IC-IV	1566	Паклітаксел в/в 80 мг/м <sup>2</sup> у Д1, Д8, Д15 + карбоплатин в/в AUC 5–6 у Д1	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: ПЯ 3–4 ступеня, зокрема неускладнена нейтропенія, анемія</li> <li>• Гірша загальна ЯЖ</li> </ul>
			Паклітаксел в/в 80 мг/м <sup>2</sup> у Д1, Д8, Д15 + карбоплатин в/в AUC 2 у Д1, Д8, Д15	3	6	НЗР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Більше: ПЯ 3–4 ступеня, зокрема неускладнена нейтропенія, реакція гіперчутливості до карбоплатину</li> <li>• Гірша загальна ЯЖ</li> </ul>

ПЯ — побічне явище; AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); Д — день (циклу); НЗР — немає значущої різниці між групами; ЯЖ — якість життя.<sup>a</sup> Якщо не зазначено інше, у кожному з перерахованих досліджень використовували таку схему терапії як схему порівняння: паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> у Д1 + карбоплатин AUC 5–6 у Д1, кожні 3 тижні (1 р./3 тиж.) × 6 циклів.

<sup>b</sup> Н означає загальну кількість рандомізованих пацієнтів, включно з пацієнтками контрольної групи, яка отримувала паклітаксел 175 / карбоплатин.

<sup>c</sup> Схема терапії порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином.

<sup>d</sup> Результати щодо ефективності порівняно з паклітакселом 175 / карбоплатином; НЗР вказує на відсутність значущої різниці між схемами терапії щодо ВБП та (або) ЗВ. Відношення ризиків (ВР) з 95 %-м довірчим інтервалом (ДІ) та Р-значення наводяться за умови їхньої статистичної значущості.

<sup>e</sup> Токсичність або ЯЖ порівняно зі схемою паклітаксел 175 / карбоплатин.

<sup>f</sup> В обох групах дослідження ICON3 використовували карбоплатин AUC ≥ 5.

<sup>g</sup> У дослідженні SCOTROC1 пацієнткам, у яких спостерігалася відповідь на лікування після 6 циклів, дозволялося продовжувати монотерапію карбоплатином ще 3 цикли.

<sup>h</sup> У дослідженні JGOG-3016 доза паклітакселу в контрольній групі становила 180 мг/м<sup>2</sup> (замість 175 мг/м<sup>2</sup>, як у інших дослідженнях).

<sup>i</sup> У дослідженні MITO-2 пацієнткам із достатньою відповідю на лікування після 3 циклів дозволялося провести додаткові 3 цикли.

<sup>j</sup> У дослідженні GOG-0262 пацієнткам із групи бевацизумабу, хто отримував NACT (3 цикли) + IDS + ад'ювантна хімітерапія (3 цикли), бевацизумаб призначали впродовж циклів 2, 5 та 6.

Результати кількох проведених раніше досліджень показали, що схеми терапії, які включають препарати платини, призводили до поліпшення частоти відповіді та показників ВБП (порівняно з іншими варіантами хіміетерапії)<sup>783,784</sup>. Подальші дослідження були спрямовані на визначення найефективніших і найбезпечніших комбінацій на основі препаратів платини.

### Вибір препарату платини

У декількох рандомізованих дослідженнях карбоплатин порівнювали із цисплатином, у монотерапії або в комбінації з іншими препаратами (приклади в таблицях 5 та 6)<sup>767-770,785-790</sup>. Усі ці дослідження показали еквівалентну ефективність, але спостерігалися відмінності в профілях

токсичності та ЯЖ. Застосування цисплатину супроводжувалося більшою частотою невротоксичності, шлунково-кишкової токсичності (наприклад, нудота, блювання), ниркової токсичності, метаболічної токсичності, анемії та алопеції, водночас застосування карбоплатину супроводжувалося більшою частотою тромбоцитопенії та гранулоцитопенії<sup>767-770,785-790</sup>. Дослідження AGO-OVAR-3 показало, що ЯЖ була достовірно кращою за використання карбоплатину / паклітакселу порівняно з цисплатином / паклітакселом як за показниками загальної ЯЖ, так і за різними субшкалами. У декількох рандомізованих дослідженнях перевіряли чергування карбоплатину й цисплатину кожен другий курс, але виявили, що ефективність була подібною, а токсичність дещо гіршою, ніж під час використання



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

карбоплатину в кожному курсі<sup>774,790</sup>. З огляду на результати всіх зазначених досліджень, карбоплатин є рекомендованим препаратом платини для післяоперативної внутрішньовенної хімітерапії в пацієнток із вперше діагностованим раком яєчників, фаллопієвих труб і первинним перитонеальним раком.

### Вибір препарату, що не належить до препаратів платини (для використання в поєднанні з препаратом платини)

Багато різних хіміотерапевтических препаратів були випробувані в поєднанні з препаратами платини як варіант в/в хімітерапії вперше діагностованого раку яєчників. У великих рандомізованих дослідженнях порівнювали різні комбінації двокомпонентної, трикомпонентної, чотирикомпонентної хімітерапії на основі препаратів платини з циклофосфамідом, паклітакселом, доцетакселом, топотеканом, доксорубіцином, епірубіцином, гемцитабіном, топотеканом і мелфаланом. Дослідження, у яких порівнювали двокомпонентні схеми хімітерапії на основі препаратів платини з циклофосфамідом і паклітакселом, показали, що застосування паклітакселу супроводжувалося достовірно кращими показниками частоти відповіді, ВБП та ЗВ<sup>791-793</sup>. Отже, під час комбінованої терапії першої лінії на основі препаратів платини слід надавати перевагу паклітакселу, а не циклофосфаміду. З огляду на результати рандомізованих досліджень, що показали поліпшення безпечності та ЯЖ в разі застосування карбоплатину / паклітакселу порівняно з цисплатином / паклітакселом (таблиця 5)<sup>767-770</sup>, схема карбоплатин / паклітаксел стала «стандартною» комбінацією, що застосовується під час післяоперативної в/в хімітерапії першої лінії в пацієнток із раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком. У більшості подальших досліджень ця двокомпонентна схема хімітерапії, зазвичай паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в поєднанні з карбоплатином AUC 5–6, застосовувалася в день 1 21-денного циклу в контрольній групі (див. приклади в таблиці 5,

таблиці 6 і таблиці 7). Ця схема терапії також рекомендується в NCCN Guidelines (таблиця 4).

Дві інші двокомпонентні схеми хімітерапії на основі препаратів платини показали ефективність, аналогічну карбоплатину / паклітакселу, але мали інші профілі безпеки<sup>764,765</sup>. Дослідження SCOTROC1 показало, що схема доцетаксел / карбоплатин дає такі ж показники ВБП, загальної виживаності та загальної ЯЖ, як і паклітаксел / карбоплатин, і супроводжувалася нижчою частотою невротоксичності, артралгії, міалгії, алопеції та болю в животі, але більш високою частотою інших побічних явищ (ПЯ) (явища з боку ШКТ, периферичні набряки, алергічні реакції та зміни нігтів (таблиця 7))<sup>765</sup>. Дослідження MITO-2 показало, що схема пегільзований ліпосомальний доксорубіцин / карбоплатин супроводжувалася більш високою частотою відповіді, але такими ж ВБП та ЗВ, як і схема паклітаксел / карбоплатин (таблиця 7)<sup>764</sup>. Схема пегільзований ліпосомальний доксорубіцин / карбоплатин супроводжувалася вищими показниками деяких гематологічних токсичних явищ, шкірної токсичності та стоматиту, але нижчими показниками невротоксичності та алопеції, ніж контрольна група, що отримувала паклітаксел / карбоплатин<sup>764</sup>. Показники загальної ЯЖ, більшості функціональних доменів щодо ЯЖ, а також шкал симптомів були однаковими у всіх групах лікування, а схема пегільзований ліпосомальний доксорубіцин / карбоплатин супроводжувалася найгіршими показниками деяких видів токсичності, про які повідомляли пацієнтки<sup>764</sup>. Отже, ця схема терапії може бути корисною в окремих пацієнток з високим ризиком невротоксичності або в тих, хто хотів би уникнути алопеції. Схеми терапії доцетаксел / карбоплатин і ліпосомальний доксорубіцин / карбоплатин є рекомендованими варіантами у NCCN Guidelines (таблиця 4) і можуть розглядатися для пацієнток з високим ризиком невропатії (наприклад, пацієнток з діабетом)<sup>798</sup>.



Рандомізовані дослідження, у яких випробовували схеми трикомпонентної або чотирискладової хімітерапії на основі препаратів платини, як правило, показували, що вони не поліпшують ефективність, але супроводжуються найгіршою токсичністю порівняно з двокомпонентною хімітерапією на основі препаратів платини<sup>773,775-777,779-782</sup> або монотерапією препаратами платини<sup>794,795</sup>. Приклади схем трикомпонентної або чотирискладової хімітерапії на основі препаратів платини, які порівнювали зі стандартною схемою паклітаксел / карбоплатин, наведено в таблицях 5 та 6. Одне дослідження показало, що додавання гемцитабіну до карбоплатину / паклітакселу фактично призводило до погіршення ВБП порівняно із застосуванням лише карбоплатину / паклітакселу (таблиці 5 та 6)<sup>780</sup>.

### Варіанти дозування карбоплатину / паклітакселу

Як зазначалося вище, для післяопераційної терапії раку яєчників першої лінії найбільш часто використовувані дози для в/в комбінованої терапії карбоплатином / паклітакселом становлять: паклітаксел 175 mg/m<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5–6, обидва призначаються в день 1 3-тижневого циклу. Як узагальнено в таблиці 7, у багатьох рандомізованих дослідженнях порівнювали різні схеми в/в дозування карбоплатину й паклітакселу як післяопераційної терапії раку яєчників першої лінії<sup>757-761,763,799,800</sup>. У трьох різних рандомізованих дослідженнях (JGOG-3016, GOG-0262 та ICON8) випробовували щотижневе введення паклітакселу в ущільненому режимі дозування, 80 mg/m<sup>2</sup>, у поєднанні зі стандартною дозою карбоплатину (AUC 6, 1-й день циклу, кожні 3 тижні)<sup>758,760,761,763</sup>. Результати дослідження JGOG-3016 показали, що ця схема поліпшила ВБП та ЗВ; результати дослідження GOG-0262 показали, що ця схема поліпшила ВБП (в підгрупі пацієнтів, які не отримували одночасно бевацизумаб), а результати дослідження ICON8 не виявили значущих поліпшень ВБП або ЗВ (таблиця 7). У всіх трьох дослідженнях повідомлялося про

підвищенну частоту нейтропенії та ознаки погіршення ЯЖ серед пацієнтів, які отримували лікування в ущільненому режимі дозування.

У двох рандомізованих дослідженнях (MITO-7 та ICON8) порівнювали стандартне дозування паклітакселу / карбоплатину з щотижневим введенням паклітакселу (60 або 80 mg/m<sup>2</sup>) у поєднанні із щотижневим введенням карбоплатину (AUC 2) і не виявили значущих відмінностей у результатах оцінки ефективності<sup>757-759</sup>. У дослідженні MITO-7, у якому випробовували паклітаксел у дозі 60 mg/m<sup>2</sup>, було продемонстровано більш високі показники легеневої токсичності, але нижчі показники нейтропенії, фебрильної нейтропенії, тромбоцитопенії, невропатії, випадіння волосся та блювання, а також значуще поліпшення ЯЖ<sup>757</sup>. У дослідженні ICON8, у якому випробовували паклітаксел у дозі 80 mg/m<sup>2</sup>, продемонстровано вищі показники нейтропенії та реакції гіперчутливості до карбоплатину, а також найгіршу загальну ЯЖ порівняно зі стандартним дозуванням карбоплатину / паклітакселу<sup>758,759</sup>. З огляду на ці результати, якщо використовується щотижневий режим дозування, рекомендованим варіантом є схема паклітаксел щотижня / карбоплатин щотижня з використанням паклітакселу в дозі 60 mg/m<sup>2</sup> (для стадії II–IV захворювання; таблиця 4).

### Варіанти для стадії I, епітеліальні типи раку

У рандомізованих дослідженнях, у яких вивчали в/в хімітерапію як післяопераційну терапію раку яєчників першої лінії, більшість пацієнтів мали захворювання стадії III–IV. У нещодавніх дослідженнях могли брати участь пацієнтки зі стадіями захворювання II–IV, і лише деякі з досліджень включали пацієнтів тільки зі стадією I (таблиця 5, таблиця 6 та таблиця 7). Отже, список рекомендованих варіантів набагато коротший для пацієнтів зі стадією I захворювання, як показано в таблиці 8. У ній також зазначено дослідження, у яких випробовували схеми, що

рекомендуються (останній стовпець). Пацієнток зі стадією I захворювання включали в рандомізовані дослідження, у яких порівнювали в/в введення паклітакселу / карбоплатину (стандартне дозування) із монотерапією карбоплатином (ICON3)<sup>773</sup>, доцетакселом / карбоплатином (SCOTROC1)<sup>765</sup>, пегільованим ліпосомальним доксорубіцином / карбоплатином (MITO-2)<sup>764</sup> і введенням паклітакселу щотижня / карбоплатину щотижня (MITO-7 і ICON8)<sup>757-759</sup>. Із них перші три варіанти є рекомендованими для I стадії раку епітеліальних типів. Схема паклітаксел щотижня / карбоплатин

щотижня є більш складною з логістичної точки зору для введення, отже, нечасто використовується для лікування I стадії захворювання, з огляду на нижчий ризик рецидиву (порівняно з пізнішими стадіями захворювання). Пацієнток із I стадією захворювання також включають до деяких рандомізованих досліджень, у яких випробовували схеми трикомпонентної або чотирискладної хімієтерапії<sup>773,780,795,796</sup>, але додаткова токсичність цих схем без очевидної різниці в ефективності робить варіанти неприйнятними для лікування стадії I.

**Таблиця 8. В/в хімієтерапія: схеми, рекомендовані для стадії I, усі епітеліальні типи раку<sup>a,b</sup>**

Коротка назва схеми терапії	Подробиці дозування впродовж циклу <sup>c</sup>	Тривалість циклу, тижні	Число циклів	Категорія <sup>d</sup>	Категорія пріоритетності	Рандомізовані дослідження
Паклітаксел 175 / карбоплатин	Паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 3 годин із подальшим введенням карбоплатину AUC 5–6 <sup>e</sup> в/в протягом 30–60 хвилин у день 1	3	Серозний рак високого ступеня злокісності: 6 Усі інші: 3	2A	Пріоритетний варіант	ICON3 <sup>773</sup> GOG-157 <sup>801,802</sup> du Bois, 2010 <sup>780</sup> SCOTROC1 <sup>765</sup> MITO-2 <sup>764</sup> MITO-7 <sup>757</sup> ICON8 <sup>758,759</sup>
Карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин	Карбоплатин AUC 5 в/в протягом 30–60 хвилин + пегільований ліпосомальний доксорубіцин 30 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 1 години <sup>f</sup>	4	Серозний рак високого ступеня злокісності: 6 Усі інші: 3	2A	Інші рекомендовані варіанти	MITO-2 <sup>764</sup>
Доцетаксел / карбоплатин	Доцетаксел 60–75 mg/m <sup>2</sup> в/в протягом 1 години з подальшим введенням карбоплатину AUC 5–6 в/в протягом 30–60 хвилин у день 1	3	Серозний рак високого ступеня злокісності: 6 Усі інші: 3	2A	Інші рекомендовані варіанти	SCOTROC1 <sup>765</sup>

AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); в/в — внутрішньовенний.

<sup>a</sup> Включає серозну високого ступеня злокісності, ендометрійдну ступеня 2/3, світлоплітинну карциному; стадія IC лише для муцинозних карцином, серозних карцином низького ступеня злокісності та ендометрійдних карцином 1-го ступеня.

<sup>b</sup> Ці варіанти в першу чергу призначено для пацієнток віком ≤ 70 років із хорошим функціональним статусом і без супутніх захворювань. Для пацієнток > 70 років, пацієнток із поганим функціональним статусом або супутніми захворюваннями див. альтернативні варіанти лікування, описані в розділі *Варіанти для пацієнток > 70 років або з супутніми захворюваннями або поганим функціональним статусом*.

<sup>c</sup> Для пацієнток із реакцією гіперчутливості в анамнезі може знадобитися скоригувати час інфузії. Див. *Лікування реакцій на лікарські засоби в алгоритмі*.



- <sup>d</sup> Категорія доказовості та консенсус NCCN.
- <sup>e</sup> Зверніть увагу, що через зміни в методиці визначення креатиніну в сироватці дозування карбоплатину також може потребувати перегляду (див. заяву FDA щодо дозування карбоплатину). AUC карбоплатину від 5 до 6 є сучасною вимогою до лікування.
- <sup>f</sup> Під час першого циклу інфузію пегільованого ліпосомального доксорубіцину слід виконувати зі швидкістю 1 мг/хв і моніторувати виникнення реакцій у пацієнтки.





# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Варіанти ад'юvantної хімітерапії для пацієнток похилого віку та (або) із супутніми захворюваннями

Ад'юvantна системна хімітерапія вважається важливим компонентом лікування пацієнток із раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком. Для більшості пацієнток з епітеліальними типами раку та стадією I захворювання системна терапія першої лінії зазвичай складається з внутрішньовенної (в/в) хімітерапії на основі препаратів платини, причому паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> і карбоплатин AUC 5–6 кожні 3 тижні зазначено в рекомендаціях як пріоритетну схему. В/в хімітерапія на основі препаратів платини з бевасизумабом або без нього також є рекомендованим варіантом системної терапії першої лінії для пацієнток із II–IV стадіями захворювання. Крім того, як варіанти рекомендуються альтернативні схеми (як-от в/в / в/о хімітерапія на основі препаратів платини або гормональна терапія) залежно від підтипу раку, повноти початкової операції та стадії захворювання. Повний список рекомендованих варіантів первинної системної терапії епітеліального раку яєчників, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, див. OV-C 5 з 11, OV-C 6 з 11 і OV-C 7 з 11 у розділі *Принципи системної терапії* рекомендацій на <http://www.NCCN.org>.

На жаль, у пацієнток похилого віку ( $\geq 70$  років) та (або) із супутніми захворюваннями є тенденція до гіршої переносимості певних схем комбінованої хімітерапії, що призводить до дострокового припинення лікування за допомогою такої схеми<sup>771,798,803-805</sup>. Наприклад, пацієнтки віком 70 років і старші, які отримують терапію на основі паклітакселу / карбоплатину, можуть наражатися на більш високий ризик фебрильної нейтропенії, анемії, діареї, астенії, тромбоемболічних ускладнень або артеріальної гіпертензії (пов'язаної з бевасизумабом)<sup>771,803</sup>. Дослідження показали, що ризики тяжкої токсичності, дострокового припинення ад'юvantної хімітерапії і навіть

погіршення загальної виживаності (ЗВ) можуть бути пов'язані із збільшенням віку (навіть у популяції пацієнток старшого віку); функціональним станом або депресією на початковому рівні (за кількісною оцінкою за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)), кількісною оцінкою повсякденної активності (Activities of Daily Living, ADL), кількісною оцінкою інструментальної активності повсякденного життя (Instrumental Activities of Daily Living, IADL) і кількісною оцінкою соціальної активності; а також лімфопенією, гіпоальбумінемією та застосуванням низки супутніх лікарських засобів<sup>806-811</sup>.

Оскільки пацієнтки  $> 70$  років та пацієнтки із супутніми захворюваннями можуть мати непереносимість комбінованих схем хімітерапії, для цих пацієнток можуть бути прийнятними альтернативні режими дозування комбінованої терапії (див. OV-C, 7 із 11). Наприклад, можна зменшити дозу паклітакселу та карбоплатину. Рекомендації з оцінки потенційної токсичності хімітерапії див. в Рекомендаціях NCCN Guidelines щодо онкологічних захворювань у літніх людей (NCCN Guidelines for Older Adult Oncology) (доступні на <http://www.NCCN.org>).

Попередні версії рекомендацій пропонували монотерапію карбоплатином як варіант для пацієнток  $> 70$  років та (або) пацієнток із супутніми захворюваннями. Хоча ця рекомендація була заснована на клінічній доказовій базі декількох досліджень<sup>773,795,808-810</sup>, жодне дослідження не було рандомізованим, що було б спеціально розроблено для оцінки монотерапії карбоплатином у пацієнток  $> 70$  років і (або) пацієнток із супутніми захворюваннями.

Зовсім недавно у відкритому рандомізованому дослідженні фази 2 за участю жінок похилого віку з раком яєчників (Elderly Women with Ovarian Cancer, EWOC)-1 оцінювалася монотерапія карбоплатином (AUC 5–6, кожні 3 тижні (1 р./3 тиж.)) порівняно з двома іншими



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

схемами комбінованої терапії карбоплатином (паклітаксел 60 мг/м<sup>2</sup> щотижня + карбоплатин AUC 2 або стандартна схема паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> / карбоплатин 1 р./3 тиж.) у 120 пацієнток віком 70 років і старше з III/IV стадією епітеліального раку яєчників, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку<sup>812</sup>. Для участі в цьому дослідженні показник за шкалою геріатричної вразливості (Geriatric Vulnerability Score, GVS) учасниць мав становити 3 або вище; GVS — це інструмент, розроблений для виявлення вразливих пацієнток > 70 років із пізніми стадіями раку яєчника<sup>808</sup>. Пацієнтки з оцінкою 3 або вище за шкалою GVS, імовірно, матимуть гіршу виживаність, нижчі показники завершеності лікування та токсичності.

Дані цього дослідження показали, що монотерапія карбоплатином була пов’язана із достовірно гіршими результатами, ніж схеми комбінованої терапії карбоплатином у цій популяції пацієнток<sup>812</sup>. Медіана ЗВ становила 7,4 місяця (95 %-й ДІ, 5,3–32,2) у групі монотерапії карбоплатином; 17,3 місяця (95 %-й ДІ, 10,8–32,2) — у групі, яка отримувала щотижня карбоплатин із паклітакселом, і не була досягнута в групі, яка отримувала карбоплатин із паклітакселом кожні 3 тижні. ВР для нижчої загальної виживаності в групі монотерапії карбоплатином порівняно з групою карбоплатин із паклітакселом 1 р./3 тиж. становило 2,79 (95 %-й ДІ, 1,57–4,96;  $P < 0,001$ ). Повідомлялося про вищу частоту розвитку тромбоцитопенії та анемії ступеня 3 або вище в групі монотерапії карбоплатином, ніж у групах комбінованої терапії карбоплатином. Навпаки, у двох групах, які отримували комбіновану терапію із застосуванням карбоплатину, повідомлялося про вищу частоту побічних явищ із боку шлунково-кишкового тракту низького ступеня тяжкості, невропатії та алопеції.

Через гірші результати виживаності, пов’язані з монотерапією карбоплатином, порівняно з комбінованими схемами з карбоплатином, дослідження було достроково припинено за рекомендацією незалежного комітету з моніторингу даних<sup>812</sup>. Тому, із огляду на ці дані, колегія NCCN більше не рекомендує монотерапію карбоплатином як варіант для пацієнток > 70 років та (або) пацієнток із супутніми захворюваннями, оскільки стандартною хімітерапією першої лінії для цієї популяції вважається комбінована терапія із застосуванням карбоплатину.

Зазначені нижче схеми терапії згадуються в рекомендаціях як варіанти для осіб віком > 70 років і (або) осіб із супутніми захворюваннями (див. OV-C, 7 із 11).

- Паклітаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин AUC 5 в/в кожен 21 день протягом 3–6 циклів, залежно від стадії та підтипу раку<sup>810</sup>.
- Паклітаксел 60 мг/м<sup>2</sup> в/в з подальшим введенням карбоплатину AUC 2 в/в у дні 1, 8 та 15, повторюючи кожен 21 день протягом 6 циклів<sup>757,812,813</sup>.

Останній варіант також можна розглядати для пацієнток із поганим функціональним статусом. Повний список рекомендованих схем первинної терапії та рекомендацій щодо дозування для раку яєчників, фаллопієвих труб і первинного перитонеального раку див. у розділі рекомендацій *Принципи системної терапії*.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Число циклів

Рекомендоване число циклів лікування залежить від стадії захворювання. Члени колегії докладно обговорили число циклів хіміотерапії, яке слід рекомендувати пацієнтам із пізніми стадіями захворювання. Немає даних на користь того, що для початкової хіміотерапії потрібно понад 6 циклів комбінованої хіміотерапії.

Проведені раніше рандомізовані дослідження показали, що пацієнтки, які отримали 8 або 10 циклів ад'юvantної в/в хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини, мали аналогічну виживаність, але й більш виражені прояви токсичності, ніж пацієнтки, які отримали лише 5 циклів<sup>814,815</sup>. Для схем, запропонованих рекомендаціями NCCN Guidelines (для післяопераційної в/в хіміотерапії першої лінії), у більшості рандомізованих досліджень фази III, що можуть свідчити на користь таких схем, застосовували 6 циклів терапії (див. таблицю 5, таблицю 6 і таблицю 7). Хоча порівняння перехресних досліджень слід інтерпретувати з обережністю, декілька випробувань, у яких застосовували більше 6 циклів<sup>776,777,781,782</sup>, вочевидь не продемонстрували кращих результатів, ніж ті, у яких застосовували 6 циклів. Крім того, було відмічено, що серед двох досліджень, які продемонстрували поліпшену ефективність схеми першої лінії цисплатин / паклітаксел порівняно зі схемою цисплатин / циклофосфамід у пацієнток із пізніми стадіями раку яєчників, у пізнішому дослідженні, у якому було дозволено продовжити лікування після 6 циклів, до 9 циклів, повідомлялося про менший вплив лікування (на ВБП та ЗВ) і про більш високі показники невротоксичності, тож лікування впродовж понад 6 циклів навряд чи принесе додаткову клінічну користь<sup>791,792</sup>. Одне рандомізоване дослідження (NCT00102375) показало, що додавання 4 циклів топотекану після 6 циклів карбоплатину / паклітакселу не поліпшувало ВБП або ЗВ або навіть відповідь на лікування в пацієнток із проявами захворювання, що піддаються вимірюванню (таблиця 6)<sup>776</sup>. Під час рандомізованого дослідження фази III GOG-157 порівнювали 3 та

6 циклів післяопераційної в/в хіміотерапії першої лінії паклітакселом / карбоплатином у пацієнток з епітеліальним раком яєчників I-II стадії з високим ризиком, що визначається як стадія IA/IB, ступінь 3, або світлоклітинний рак або стадія IC/II, будь-який ступінь<sup>801,802</sup>. У сукупності всіх рандомізованих пацієнток, яким було призначено лікування (intent-to-treat, ITT), число циклів не мало значущого впливу на безрецидивну виживаність (БРВ) або ЗВ, водночас терапія в 6 циклів супроводжувалася вищими показниками нейротоксичності 3–4 ступеня, гранулоцитопенії 4 ступеня та анемії 2–4 ступеня<sup>801,802</sup>. Після періоду подальшого спостереження з медіаною 91 місяць пошуковий аналіз типів раку показав, що 6 циклів терапії (порівняно з 3) супроводжувалися значущим поліпшенням БРВ в пацієнток із гістологічно підтвердженим серозним підтипом раку (ВР, 0,30; 95 %-й ДІ, 0,13–0,72,  $P = 0,007$ ), але цей ефект не спостерігався для будь-яких інших підтипів раку (наприклад, ендометріоїдний, світлоклітинний, муцинозний) і число циклів не мало значущого впливу на ЗВ в жодній підгрупі<sup>802</sup>. З огляду на ці дані, NCCN Guidelines рекомендують 6 циклів ад'юvantної в/в хіміотерапії для серозної карциноми I стадії високого ступеня зложкісності, 3 цикли для раку I стадії інших епітеліальних типів і 6 циклів для епітеліального захворювання стадії II–IV (незалежно від типу пухлини).

### Токсичність

Усі згадані схеми мають різні профілі токсичності. Схема доцетаксел / карбоплатин пов'язана із підвищеним ризиком нейтропенії; схема в/в паклітаксел / карбоплатин пов'язана з підвищеним ризиком сенсорної периферичної невропатії; а застосування паклітакселу в ущільненому режимі дозування супроводжується підвищеним ризиком анемії та зниженням ЯЖ<sup>760,762,764,765</sup>. Зверніть увагу, що засобів для запобігання периферичної невропатії, спричинені хіміотерапією, немає<sup>816</sup>.



### Засоби таргетної терапії

#### Бевацизумаб у складі першої лінії

У двох рандомізованих дослідженнях фази 3, GOG-0218 та ICON7, вивчалися ефекти додавання бевацизумабу до комбінованої хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини та його

застосування як підтримувальної монотерапії після хімітерапії першої лінії (для пацієнток, у яких не було прогресування під час початкового лікування хімітерапією + бевацизумаб)<sup>817-819</sup>. Дизайн дослідження та результати цих досліджень узагальнено в таблиці 10.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

**Таблиця 10. Бевацизумаб у складі першої лінії: рандомізовані контролювані дослідження фази 3**

### A. Резюме результатів

Дослідження	Пацієнти <sup>a</sup>	Хіміотерапія першої лінії <sup>b</sup> → Підтримувальна терапія	n	П/с, міс. <sup>c</sup>	Медіана ВБП (місяців), ВР (95 %-й ДІ), Р-значення <sup>d</sup>	Медіана ЗВ (місяців), ВР (95 %-й ДІ), Р-значення <sup>d</sup>	ПЯ Ст. 3–4	ПЯ Ст. 5	Припинено через ПЯ <sup>e</sup>
GOG-0218 NCT00262847 Burger 2011 <sup>817</sup>	Стадія III, неповна резекція (34 % ≤ 1 см, 40 % > 1 см) або стадія IV (26 %) Залишкова хвороба, R0 / > 0 — ≤ 1 см / > 1 см: <sup>528</sup> 5 % / 41 % / 54 % Тип раку: 85 % серозний Пухлина 3 ступеня: 73 %	Група 1. Карбо / пак / плацебо → плацебо	625	19,4 <sup>f</sup>	10,3	39,3	НД	1,0 %	12 %
		Група 2: карбо / пак / бев → плацебо	623		11,2 0,908 [0,795–1,040] P = 0,16	38,7 1,036 [0,827–1,297] P = 0,76	НД	1,6 %	15 %
		Група 3. Карбо / пак / бев → бев	625		14,1 0,717 <sup>f</sup> [0,625–0,824] P < 0,001	39,7 0,915 <sup>f</sup> [0,727–1,152] P = 0,45	НД	2,2 %	17 %
GCIG ICON7 Perren 2011 <sup>818</sup> Oza 2015 <sup>819</sup>	Рання стадія, високий ризик (I-IIA та світлоклітинний або ступінь 3; 9 %), IIB-IIIB (21 %) або IIIC-IV (70 %) Залишкова хвороба, R0 / > 0 — ≤ 1 см / > 1 см: 48 % / 24 % / 26 % Тип раку: 69 % серозний Пухлина 3 ступеня: 72 %	Група 1. Карбо / пак → відсутн.	764	48,6	17,5	58,6	54 %	1 %	НД
		Група 2. Карбо / пак / бев → бев	764	48,8	19,9 0,93 <sup>g</sup> [0,83–1,05] P = 0,25	58,0 0,99 <sup>g</sup> [0,85–1,14] P = 0,25	65 %	1 %	НД

### B. Схеми лікування

Дослідження	Лікування
GOG-0218	Група 1. Карбоплатин AUC 6 + паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> в/в, 1 р./3 тиж. × цикли 1–6 Група 2. Карбоплатин AUC 6 + паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> в/в, 1 р./3 тиж. × цикли 1–6 + бевацизумаб 15 mg/kg 1 р./3 тиж. × цикли 2–6 Група 3 <sup>h</sup> . Карбоплатин AUC 6 + паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> в/в, 1 р./3 тиж. × цикли 1–6 + бевацизумаб 15 mg/kg 1 р./3 тиж. × цикли 2–6 → підтримувальна терапія бевацизумабом 15 mg/kg 1 р./3 тиж. × цикли 7–22
GCIG ICON7	Група 1. Карбоплатин AUC 5–6 + паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> , 1 р./3 тиж. × 6 циклів Група 2 <sup>h</sup> . Карбоплатин AUC 5–6 + паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> , 1 р./3 тиж. × 6 циклів + бевацизумаб 7,5 mg/kg 1 р./3 тиж. × 5–6 циклів (цикл 1 пропускається, якщо від операції < 4 тижнів) → підтримувальна терапія бевацизумабом 7,5 mg/kg 1 р./3 тиж. × 12 циклів

ПЯ — побічне явище; AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); карбо — карбоплатин; бев — бевацизумаб; п/с — подальше спостереження; Ст. — ступінь; ВР — відношення ризиків; міс. — місяці; НП — не повідомлялося; ЗВ — загальна виживаність; пак — паклітаксел; ВБП — виживаність без прогресування захворювання; 1 р./3 тиж. — кожні 3 тижні; R0 — без видимих ознак залишкової хвороби.

<sup>a</sup> У всіх пацієнток був гістологічно підтверджений епітеліальний рак яєчників, первинний перитонеальний рак або рак фалlopієвих труб.

<sup>b</sup> Усім пацієнткам було проведено хірургічне лікування із подальшою хімітерапією.

<sup>c</sup> Медіанна тривалість подальшого спостереження в місяцях.

<sup>d</sup> Значення ВР та Р наведені для порівняння з контрольною групою (група 1).

<sup>e</sup> Пацієнтки, які припинили терапію через ПЯ.

<sup>f</sup> Багатофакторний аналіз результатів дослідження GOG-0218 після періоду подальшого спостереження медіанною тривалістю 73,2 місяця підтверджив значущу різницю у ВБП між групами 1 і 3 (ВР (95 %-й ДІ), 0,74 (0,65–0,84);  $P < 0,001$ ) без значущого впливу на ЗВ (ВР (95 %-й ДІ), 0,87 (0,75–1,0);  $P = 0,053$ )<sup>820</sup>. Результати довгострокового подальшого спостереження після періоду медіанною тривалістю 102,9 місяця підтвердили відсутність значущої різниці у ЗВ між контрольною групою (медіана ОВ, 40,8 місяця) і групою 2 (медіана ЗВ, 40,8 місяця; ВР, 1,06; 95 %-й ДІ, 0,94–1,20) або групою 3 (медіана ЗВ, 43,4 місяця; ВР, 0,96; 95 %-й ДІ, 0,85–1,09)<sup>821</sup>. Пошуковий аналіз хворобоспецифічної виживаності дав аналогічні результати. Аналіз у підгрупах не виявив залежних від лікування відмінностей ЗВ в пацієнток із III стадією захворювання, але дав цікаві результати для пацієнток із IV стадією захворювання. Групи 1 і 2 не мали значущої різниці в ЗВ, але група 3 показала значно більшу ЗВ порівняно з групою 1 (42,8 міс. порівняно з 32,6 міс.; ВР 0,75; 95 %-й ДІ 0,59–0,95)<sup>821</sup>.

<sup>g</sup> Первинний аналіз дослідження GCIG ICON7 після періоду подальшого спостереження медіанною тривалістю 19,4 місяця показав поліпшення ВБП у разі застосування бевацизумабу (ВР (95 %-й ДІ), 0,81 (0,70–0,94);  $P = 0,004$ ). Як ВБП, так і ЗВ характеризувалися непропорційністю з максимальними залежними від лікування відмінностями для ВБП та ЗВ в інтервалі 12–18 міс<sup>818</sup>.

<sup>h</sup> Схема, рекомендована в NCCN Guidelines як варіант для пацієнток із вперше діагностованим захворюванням стадії II–IV після оперативного втручання з циторедукцією.

### Бевацизумаб у складі першої лінії: ефективність

У дослідженні GOG-0218 попри те, що ВБП була подібною в пацієнток, які отримували карбоплатин / паклітаксел (група 1, контроль), і пацієнток, хто також отримував бевацизумаб під час первинного лікування (група 2, карбоплатин / паклітаксел / бевацизумаб), у пацієнток, які отримували карбоплатин / паклітаксел / бевацизумаб із подальшою підтримувальною монотерапією бевацизумабом (група 3), спостерігалося підвищення медіани ВБП на 3 місяці порівняно з контрольною групою (див. таблицю 10А)<sup>817,820</sup>. ЗВ достовірно не відрізнялася у всіх трьох групах (таблиця 10А) навіть після довгострокового подальшого спостереження<sup>817,820,821</sup>. Однак вплив лікування на ВБП та ЗВ був непропорційним у часі, із найбільшою різницею між групами приблизно через 15 місяців, а криві Каплана — Мейєра знову сходилися приблизно через 9 місяців опісля. Результати дослідження ICON7 були подібними: результати первинного аналізу (медіана подальшого спостереження 19,4 місяця) показали більш тривалу ВБП у разі застосування карбоплатину /

паклітакселу / бевацизумабу з подальшою підтримувальною монотерапією бевацизумабом (група 2) порівняно з карбоплатином / паклітакселом в одночасному режимі (група 1)<sup>818</sup>. Однак аналізи після тривалішого подальшого спостереження (медіана 48,9 місяця) не показали значущих залежних від лікування відмінностей у ВБП або ЗВ (таблиця 10А)<sup>819</sup>. Знову ж таки, ефекти були непропорційними в часі: залежні від лікування відмінності у ВБП та ЗВ збільшувалися до піку між 12–18 місяцями, а криві Каплана — Мейєра згодом сходилися<sup>819</sup>.

Як для GOG-0218, так і для ICON7 результати попереднього застосування схеми паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб плюс підтримувальна монотерапія бевацизумабом (група 3 в дослідженні GOG-0218, група 2 в дослідженні ICON7) порівнювали з контрольною групою (тільки паклітаксел / карбоплатин, група 1) для різних підгруп пацієнток, щоб визначити, чи є категорії пацієнток, у яких бевацизумаб може виявитись ефективним. Результати обох досліджень показали, що пацієнтки з характеристиками, пов'язаними з поганим прогнозом, зазвичай отримують більшу користь від



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

додавання бевацизумабу<sup>817</sup>. Аналіз даних дослідження GOG 0218 показав, що бевацизумаб поліпшував ЗВ у пацієнток з IV стадією захворювання та в пацієнток з асцитом, ще однієї групи високого ризику (такі пацієнтки ймовірніше матимуть поганий функціональний статус, серозний тип раку з високою зложкісністю за даними гістологічного аналізу, більш високий медіанний рівень CA-125 до лікування та неможливість досягти оптимальної хірургічної циторедукції)<sup>820-822</sup>. В ICON7, попри те, що після довгострокового подальшого спостереження (медіана 48,9 місяця) не було виявлено значущого впливу бевацизумабу на ВБП або ЗВ у загальній популяції, аналіз підгруп виявив групу високого ризику, для якої бевацизумаб поліпшив як ВБП (медіана ВБП для групи 1 порівняно з групою 2: 10,5 порівняно з 16,0 місяця; ВР, 0,73 (95 %-й ДІ, 0,61–0,88);  $P = 0,001$ ), так і ЗВ (медіана ЗВ для групи 1 порівняно з групою 2: 30,2 порівняно з 39,7 місяця; ВР, 0,78 (95 %-й ДІ, 0,63–0,97);  $P = 0,03$ )<sup>819</sup>. Ця група високого ризику включала пацієнток із стадією IV захворювання, неоперабельною стадією III або субоптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини (вогнища залишкової хвороби  $> 1$  см) III стадії. Пошуковий аналіз показує, що для виявлення пацієнток, у яких бевацизумаб може виявитись ефективним, стадія може мати більше значення, ніж обсяг уражень, що належать до залишкової хвороби<sup>823</sup>. Попри те, що розміри вибірки були невеликими, аналізи не виявили значущого впливу бевацизумабу на ЗВ для таких підгруп: світлоклітинна карцинома, початкова стадія захворювання високого ступеня зложкісності та серозна пухлина низького ступеня зложкісності<sup>819</sup>.

Пошуковий аналіз у дослідженні GOG-0218, що включав зразки ДНК, придатні до секвенування, від 1195 пацієнток, показав, що наявність мутацій у генах *BRCA1*, *BRCA2* або генах системи репарації ДНК у спосіб гомологічної рекомбінації (*homologous recombination repair*, HRR), що не належать до генів *BRCA*, була пов’язана з більш

тривалими ВБП та загальною виживаністю порівняно з пацієнтками без мутацій у цих генах, навіть після коригування показників за лікуванням, стадією, розміром вогнищ залишкової хвороби та функціональним статусом на вихідному рівні<sup>824</sup>. У пацієнток без мутацій у жодному з цих генів додавання бевацизумабу (на додаток до попередньої хімітерапії та опісля як підтримувальної терапії) було пов’язане з поліпшенням ВБП (медіана ВБП для групи 1 порівняно з групою 3: 10,6 порівняно з 15,4 місяця; ВР, 0,71; (95 %-й ДІ, 0,60–0,85);  $P = 0,0001$ ). У групі пацієнток із мутаціями *BRCA1/2* або генів системи HRR, що не належать до генів *BRCA*, такого впливу лікування на ВБП не спостерігалося. Ці результати узгоджуються з результатами інших пошукових аналізів, які передбачають, що пацієнтки з гіршим прогнозом можуть отримати більшу користь від бевацизумабу<sup>824</sup>. Однак статус щодо мутації достовірно не змінює вплив бевацизумабу на ВБП, тому цих даних недостатньо для підтримки використання такого статусу для виявлення пацієнток, у яких бевацизумаб може бути корисним у складі терапії першої лінії та як підтримувальної терапії.

### Безпечність бевацизумабу та якість життя

З огляду на проведені раніше дослідження, токсичність, яку може спричинити бевацизумаб у пацієнток і яка викликає особливі занепокоєння, може вимагати втручання та часто призводить до припинення лікування та включає такі явища: біль (ступінь  $\geq 2$ ), нейтропенія (ступінь  $\geq 4$ ), фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, кровотеча (ступінь  $\geq 2$ ; різні типи), артеріальна гіпертензія (ступінь  $\geq 2$ ), тромбоемболія (ступінь  $\geq 3$ , різні типи), явища з боку ШКТ (перфорації, абсцеси та фістули), оборотний синдром задньої лейкоенцефалопатії, ураження нирок і протеїнурія (ступінь  $\geq 3$ ), а також розходження країв рани. Як у дослідженні GOG-0218, так і в дослідженні ICON7 у групі бевацизумабу частіше зустрічалися такі типи токсичності: кровотечі, артеріальна гіпертензія, протеїнурія,

тромбоемболічні явища (ступінь ≥ 3), перфорація шлунково-кишкового тракту (ступінь ≥ 3) та ускладнення, пов'язані із загоєнням ран<sup>817,818</sup>. Для деяких із них різниця між групами була меншою, ніж очікувалося. Нейтропенія виникала з однаковою частотою в різних групах, а оборотний синдром задньої лейкоенцефалопатії виникав у GOG-0218 лише в групах бевацизумабу.

Дані, отримані як у дослідженні GOG-0218, так і в дослідженні ICON7, показали, що більша частина явищ токсичності розвивалася під час хімітерапевтичної фази лікування, хоча було декілька побічних явищ, які продовжували розвиватися під час фази підтримувальної терапії бевацизумабом, включно з артеріальною гіпертензією, вираженим болем, протеїнурією та тромбоемболією<sup>817</sup>. У ході пошукового аналізу була спроба виявити фактори, які можуть зумовити підвищений ризик ПЯ, пов'язаних із бевацизумабом<sup>825,826</sup>. Аналіз ПЯ із боку ШКТ в дослідженні GOG-0218 визнав запальні захворювання кишечнику (ЗЗК) і резекцію кишечнику під час первинного хірургічного втручання як пов'язані з підвищеним ризиком перфорації, фістул, некрозу або кровотечі ≥ 2 ступеня<sup>825</sup>. Інший аналіз даних дослідження GOG-0218 показав, що в пацієнтох, які отримували бевацизумаб, була більш висока частота повторних госпіталізацій, і було зазначено, що більшість повторних госпіталізацій відбувається протягом перших 40 днів після операції, але після першого циклу хімітерапії<sup>826</sup>. Інші фактори, пов'язані з підвищением частоти повторних госпіталізацій (у різних групах лікування), включають вихідний рівень CA-125, стадію захворювання, хірургічне втручання, що включає резекцію кишечнику, прояви залишкової хвороби, асцит, високий індекс маси тіла та поганий функціональний статус. Водночас із тим, що коротший час до початку хімітерапії після операції був пов'язаний зі збільшенням частоти повторних госпіталізацій<sup>826</sup>, час до початку хімітерапії більше 25 днів був пов'язаний з більш низькою загальною виживаністю (у різних групах лікування)<sup>528</sup>.

Як під час дослідження GOG-0218, так і під час дослідження ICON7 повідомляли про деякі невеликі, але статистично значущі відмінності між групами лікування за показниками загальної ЯЖ. Аналіз дослідження GOG-0218 показав, що ЯЖ дещо поліпшилася в процесі дослідження у всіх групах (оцінка за шкалою FACT-O TOI поліпшилася з ~ 67–68 до ~ 76–88)<sup>817,827</sup>. Результати показали дещо гіршу ЯЖ в пацієнтох, які отримували бевацизумаб під час фази хімітерапії (показник за FACT-O TOI на ≤ 3 бали нижче, ніж у групі плацебо;  $P < 0,001$ ), але ця різниця не зберігалася у фазі підтримувальної терапії<sup>817,827</sup>. Не було виявлено статистично значущих відмінностей у показниках ЯЖ в пацієнтох, які отримували бевацизумаб лише під час хімітерапії (група 2), порівняно з бевацизумабом під час хімітерапії плюс підтримувальна терапія (група 3)<sup>827</sup>, що ще раз підтверджує гіпотезу про відсутність впливу підтримувальної терапії на ЯЖ. Для оцінок за шкалою TOI FACT-O поріг клінічно значущих відмінностей було запропоновано на рівні 5–7 балів. Результати дослідження ICON7 показали, що ЯЖ в обох групах дещо поліпшилася під час дослідження як на етапі хімітерапії, так і на етапі підтримувальної терапії<sup>818,828</sup>. Однак це збільшення було меншим у групі бевацизумабу (група 2), отже показники ЯЖ були кращими в контрольній групі (група 1) порівняно з групою бевацизумабу (група 2) у кінці хімітерапії (тиждень 18; середня різниця в балах QLQ-C30 — 6,1 бала;  $P < 0,0001$ ) і в кінці підтримувальної фази (тиждень 54; 6,4 бала;  $P < 0,0001$ )<sup>828</sup>. Хоча відмінності між двома групами (на користь плацебо) постійно виявлялися й були статистично значущими, незрозуміло, чи є вони клінічно значущими, оскільки поріг клінічної значущості є предметом суперечок, і деякі автори стверджують, що він має становити 10 балів.

### Рекомендації NCCN

З огляду на результати досліджень GOG-0218 та ICON7 до рекомендацій NCCN Guidelines було включено схеми, що містять



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

бевацизумаб, як варіанти хіміотерапії першої лінії після оперативного втручання з циторедукцією (таблиця 11). Рекомендовані схеми — це схеми, що застосовувалися в цих дослідженнях, які включають попередній курс карбоплатину / паклітакселу / бевацизумабу з подальшою підтримувальною терапією бевацизумабом (наведено в таблиці 10В, виносці h і таблиці 11). В обох цих дослідженнях лікування було припинено в разі прогресування захворювання, тому рекомендації пропонують підтримувальну монотерапію бевацизумабом лише тим, у кого не спостерігалося прогресування протягом 6 циклів попередньої терапії карбоплатином / паклітакселом / бевацизумабом (див. розділ *Лікування після первинної терапії: підтримувальна терапія* в розділі *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак*)

алгоритму). Зважаючи на результати дослідження GOG-0218, які свідчать, що в пацієнток, які отримували попереднє лікування карбоплатином / паклітакселом / бевацизумабом без монотерапії бевацизумабом, не було поліпшених результатів порівняно з контрольною групою (карбоплатин / паклітаксел), спостереження не рекомендується для пацієнток із відповіддю на лікування або стабілізацією захворювання після завершення схеми першої лінії, що містить бевацизумаб (див. дві нижніх схеми в розділі *Лікування після первинної терапії: підтримувальна терапія алгоритму*). На сьогодні немає даних на підтримку введення бевацизумабу як підтримувальної терапії, якщо бевацизумаб не було включено в початкові схеми первинного лікування, що застосовуються (див. розділ *Лікування після первинної терапії: підтримувальна терапія алгоритму*).

update in  
progress

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

**Таблиця 11. Рекомендовані NCCN варіанти в/в введення бевацизумабу / хімістерапії для стадій II–IV, усі епітеліальні типи раку<sup>a, b</sup>**

Коротка назва схеми терапії	Подробиці дозування впродовж циклу	Тривалість циклу, тижні	Число циклів <sup>c</sup>	Категорія <sup>d</sup>	Категорія пріоритетності	Обґрунтування
Паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (ICON-7)	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в протягом 3 годин з подальшим введенням карбоплатину AUC 5–6 в/в протягом 1 години і бевацизумабу 7,5 мг/кг в/в протягом 30–90 хвилин у день 1	3	5–6	2A	Пріоритетний варіант	ICON-7 Perren 2011 <sup>818</sup> Oza 2015 <sup>819</sup>
	(Підтримувальна терапія) бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в протягом 30–90 хвилин у день 1	3	≤ 12	BRCA 1/2 дикого типу / статус невідомо: 2A <sup>e</sup> Мутація BRCA 1/2: монотерапія бевацизумабом не рекомендується <sup>f</sup>		
Паклітаксел / карбоплатин / бевацизумаб + підтримувальна терапія бевацизумабом (GOG-218)	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в протягом 3 годин з подальшим введенням карбоплатину AUC 6 в/в протягом 1 години в поєднанні з бевацизумабом (цикли 2–6) 15 мг/кг в/в протягом 30–90 хвилин у день 1	3	6	2A	Пріоритетний варіант	GOG-0218 Burger 2011 <sup>817</sup> Tewari, 2019 <sup>821</sup>
	(Підтримувальна терапія) бевацизумаб 15 мг/кг в/в протягом 30–90 хвилин у день 1	3	≤ 16	BRCA 1/2 дикого типу / статус невідомо: 2A <sup>e</sup> Мутація BRCA 1/2: монотерапія бевацизумабом не рекомендується <sup>f</sup>		

AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); ПВ — повна відповідь; в/в — внутрішньовенний; ЧВ — часткова відповідь.

<sup>a</sup> Включає серозну високого ступеня злюкінності, ендометрійдну ступеня 2/3, світлоклітинну карциному; стадія IC лише для муцинозних карцином, серозних карцином низького ступеня злюкінності та ендометрійдних карцином 1-го ступеня.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

- <sup>b</sup> Ці варіанти в першу чергу призначено для пацієнток віком ≤ 70 років із хорошим функціональним статусом і без супутніх захворювань. Для пацієнток > 70 років, пацієнток із поганим функціональним статусом або супутніми захворюваннями див. альтернативні варіанти лікування, описані в розділі *Варіанти для пацієнток > 70 років або з супутніми захворюваннями або поганим функціональним статусом*.
- <sup>c</sup> Число циклів, рекомендоване NCCN.
- <sup>d</sup> Категорія доказовості та консенсус NCCN.
- <sup>e</sup> Для пацієнток із геном *BRCA1/2* дикого типу або невідомим статусом щодо мутації, які демонструють ПВ/ЧВ після хімітерапії у поєднанні з бевацизумабом, варіанти підтримувальної терапії включають монотерапію бевацизумабом (категорія 2A) або бевацизумаб + олапаріб (категорія 2A). Докладніше див. в розділі *Варіанти ведення пацієнток після хімітерапії першої лінії*.
- <sup>f</sup> Для пацієнток із мутацією *BRCA1/2* та ПВ/ЧВ після хімітерапії в поєднанні з бевацизумабом варіанти підтримувальної терапії включають: бевацизумаб + олапаріб (категорія 1), монотерапія олапарібом (категорія 2A) або монотерапія нірапарібом (категорія 2A). Докладніше див. в розділі *Варіанти ведення пацієнток після хімітерапії першої лінії*.

У дослідження GOG-0218 не включали пацієнток зі стадією захворювання I-II, а в дослідження ICON7 включали пацієнток зі стадією захворювання I-IIA лише в тому випадку, якщо вони вважалися пацієнтками з «високим ризиком» через низькодиференційовану пухлину (високий ступінь зложісності) або світлоклітинний гістологічний тип (таблиця 10А). Через ці критерії включення та результати аналізу підгруп, які свідчать про те, що бевацизумаб може бути корисним лише в пацієнток із пізнішими стадіями захворювання, рекомендації NCCN Guidelines не містять схем із бевацизумабом (зокрема підтримувальну терапію бевацизумабом) як варіанти лікування I стадії захворювання, а рекомендують їх лише для пацієнток із II стадією або вище.

Дослідження GOG-0218 та ICON7 включали пацієнток переважно з раком яєчників, а також деяких пацієнток із первинним перитонеальним раком або раком фаллопієвих труб<sup>817,818</sup>. Ці дослідження переважно включали пацієнток із серозними гістологічними типами раку, але також включали пацієнток з іншими типами раку (наприклад, муцинозним, світлоклітинним, ендометріоїдним). Отже, рекомендації NCCN щодо використання бевацизумабу в складі хімітерапії першої лінії та підтримувальної

терапії застосовуються до пацієнток із будь-яким із цих епітеліальних типів раку.

### Біоаналоги бевацизумабу

У вересні 2017 року FDA схвалило перший біоаналог бевацизумабу, АВР-215, під назвою бевацизумаб-awwb для використання за певними показаннями в пацієнтів із низкою видів раку (наприклад, колоректальний рак, неплоскоклітинний недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), гліобластома, нирково-клітинна карцинома, рак шийки матки), які не включали жодних показань для застосування в пацієнток із раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком через виключне право регуляторних органів<sup>829-831</sup>. Це схвалення ґрунтувалося на даних, які демонструють, що АВР 215 має достатню структурну подібність до бевацизумабу та функціонально подібний йому за результатами аналізів *in vitro*, *in vivo* (клітинні та доклінічні моделі), аналізу фармакокінетики в здорових дорослих чоловіків, а також за даними щодо ефективності та безпечності в пацієнтів із пізніми стадіями НДРЛ<sup>829,832-838</sup>. Схвалення для інших типів раку ґрунтувалося на екстраполяції даних<sup>829,839</sup>. У 2019 році FDA схвалило інший біоаналог бевацизумабу, PF-06439535, під назвою бевацизумаб-bvzr для тих самих показань, що і бевацизумаб-awwb<sup>840</sup>. Це схвалення ґрунтувалося на демонстрації структурної подібності та



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

даних, що показують функціональну подібність, включно з дослідженнями *in vivo*, дослідженнями на тваринах, аналізом фармакокінетики у здорових осіб і пацієнтів із НДРЛ, а також даними про ефективність і безпечність у пацієнтів із НДРЛ<sup>841-845</sup>. Декілька інших біоаналогів бевацизумабу перебувають на стадії розробки<sup>846-860</sup>. Спираючись на голосування колегії, у рекомендаціях NCCN Guidelines щодо раку яєчників зазначено, що біоаналог, схвалений FDA, може бути відповідною заміною бевацизумабу у всіх випадках, коли рекомендується бевацизумаб.

**Схема внутрішньоочеревинного / внутрішньовенного введення**  
В/о хімієтерапію досліджували як варіант лікування раку яєчників на підставі гіпотези про те, що локальне введення може підвищити ефективність терапії, особливо щодо мікроскопічного поширення та перитонеального карциноматозу, із прийнятним профілем безпечності. Хоча результати невеликих рандомізованих досліджень ( $n < 120$ ) показали відсутність клінічної користі (а саме щодо частоти відповіді, ВБП, ЗВ) в/о / в/в введення порівняно з тільки в/в схемами<sup>861,862</sup>, у трьох більших рандомізованих дослідженнях ( $n > 400$ ) серед вперше діагностованих пацієнток, які раніше не отримували хімієтерапію, із III стадією захворювання та вогнищами залишкової хвороби розміром 1 см або менше після первинної операції порівнювали схеми в/в зі схемами в/о / в/в з використанням аналогічних препаратів і виявили, що в/о / в/в хімієтерапія призводила до поліпшення ВБП та (або) ЗВ, принаймні з граничною статистичною значимістю (див. дослідження GOG-104, GOG-114 та GOG-172 в таблиці 12)<sup>724,863,864</sup>. Одне з рандомізованих досліджень II фази ( $n = 218$ ) у пацієнток із епітеліальним раком яєчників стадії IIIC–IV з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини також показало, що в/о / в/в введення поліпшувало ВБП та ЗВ порівняно з лише в/в введенням<sup>865,866</sup>. Результати цих досліджень дають змогу припустити, що в/о / в/в введення достовірно підвищує

ризик деяких тяжких проявів гематологічної токсичності (наприклад, гранулоцитопенії, лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії) і деяких проявів негематологічної токсичності (наприклад, шлунково-кишкової та метаболічної токсичності, ниркової токсичності, болю в животі, неврологічної токсичності, інфекцій, стомлюваності)<sup>724,863-865,867</sup>. Підвищений ризик токсичності вважався прийнятним, зважаючи на поліпшення ЗВ, яка в одному з досліджень нараховувала більше року (16 місяців) (таблиця 12)<sup>724,863,864</sup>. Об'єднаний аналіз даних досліджень GOG-114 та GOG-172 показав, що схема в/о / в/в була пов'язана з нижчим ризиком рецидиву пухлини в обмеженому очеревиною просторі<sup>868</sup>, а довгострокове спостереження (> 10 років) показало значуще поліпшення ВБП ( $P = 0,01$ ) і ЗВ ( $P = 0,042$ ), особливо після поправки на інші прогностичні фактори ( $P = 0,003$  для ВБП,  $P = 0,002$  для ЗВ)<sup>869</sup>. Цей аналіз також показав, що виживаність поліпшується з кожним циклом в/о хімієтерапії<sup>869</sup>.Хоча обсяг уражень, що належать до залишкової хвороби, був прогностичним фактором для результату, в/о / в/в хімієтерапія аналогічно поліпшувала ВБП навіть у пацієнток із макроскопічними проявами залишкової хвороби (> 0 – ≤1 см)<sup>869</sup>. З огляду на ці результати варіант в/о / в/в терапії, аналогічний схемі, застосовуваній під час дослідження GOG-172, був доданий у рекомендації NCCN Guidelines (таблиця 13) для пацієнток із оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини (вогнища залишкової хвороби < 1 см) із приводу стадії III захворювання<sup>724</sup>. Особам зі стадією II захворювання, яким було проведено оптимальне хірургічне зменшення об'єму пухлини, також можуть отримувати в/о хімієтерапію, оскільки колегія NCCN вирішила, що багато зі схем, випробуваних для стадії III–IV, також слід пропонувати пацієнкам зі стадією II захворювання. Пацієнтки зі стадією II були допущені до участі в GOG-0252 та іншому (невеликому) рандомізованому дослідження, хоча в обох цих дослідженнях схеми в/о / в/в терапії не призводили до значущого поліпшення ВБП або ЗВ порівняно з в/в схемами. В/о хімієтерапія не рекомендується для I чи IV стадії захворювання.

**Таблиця 12. Порівняння в/о / в/в та в/в хімітерапії на основі препаратів платини: рандомізовані дослідження**

Дослідження	Пацієнти <sup>a</sup>	Системна терапія першої лінії <sup>b</sup>	n	Медіана (місяців), ВР (95 %-й ДІ), P-значення <sup>d</sup>		ПЯ Ст. 5	Причинено через ПЯ <sup>e</sup>
				ВБП	ЗВ		
GOG-0104 <sup>863</sup>	Стадія III РЯ / РФТ / ППР: 100 %, 0, 0 Тип раку, серозний / ендометріоїдний / інший: 67 % / 10 % / 23 % Ступінь злюкісності пухлини, 1/2/3: 12 % / 30 % / 58 % Залишкова хвороба, R0 / > 0 — ≤ 1 см / > 1 см: 26 % / 73 % / 0	B/о / в/в: Циклофосфамід 600 мг/м <sup>2</sup> в/в + цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/о, 1 р./3 тиж. × 6 циклів	279	НД	49, 0,76 (0,61–0,96), P = 0,02	1 %	9 %
		B/в: Циклофосфамід 600 мг/м <sup>2</sup> в/в + цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1 р./3 тиж. × 6 циклів	267	НД	41	0	5 %
GOG-0114 <sup>864</sup>	Стадія III РЯ / РФТ / ППР: 100 %, 0, 0 Тип раку, серозний / ендометріоїдний / інший: 67 % / 12 % / 21 % Ступінь злюкісності пухлини, 1/2/3: 12 % / 40 % / 48 % Залишкова хвороба, R0 / > 0 — ≤ 1 см / > 1 см: 35 % / 65 % / 0	B/о / в/в: Карбоплатин AUC 9 в/в 1 р./4 тиж. × 2 цикли; потім паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в, потім цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/о 1 р./3 тиж. × 6 циклів	227	18, 0,78, P = 0,01	63; 0,81, P = 0,05	1 %	НД
		B/в: Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в, 1 р./3 тиж. × 6 циклів	235	22	52	1 %	НД
GOG-172 (NCT00003322) <sup>724,867</sup>	Стадія III РЯ / РФТ / ППР: 88 %, 0, 12 % Тип раку, серозний / ендометріоїдний / інший: 79 % / 7 % / 14 % Ступінь злюкісності пухлини, 1/2/3: 10 % / 37 % / 51 % Залишкова хвороба, R0 / > 0 — ≤ 1 см / > 1 см: 63 % / 37 % / 0	B/о / в/в: Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у Д1 + цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/о у Д2 + паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у Д8 1 р./3 тиж. × 6 циклів	214	23,8, 0,80 (0,64–1,00), P = 0,05	65,6, 0,75 (0,58–0,97), P = 0,03	2,4 %	НД
		B/в: Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у Д1 + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в у Д2, 1 р./3 тиж. × 6 циклів	215	18,3	49,7	1,9 %	НД
GOG-0252 (NCT00951496) <sup>870</sup>	Стадія II/III/IV: 10 % / 84 % / 6 % РЯ / РФТ / ППР: НП <sup>c</sup> Тип раку, серозний / ендометріоїдний / інший: 83 % / 1 % / 16 % Ступінь злюкісності пухлини, 1/2/3: НП / ≥ 7 % / ≥ 72 % Залишкова хвороба, R0 / > 0 — ≤ 1 см / > 1 см: 58 % / 35 % / 7 %	B/в / в/о пак / карбо бев: паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в у Д1, Д8, Д15 + карбоплатин AUC 6 в/о у Д1, 1 р./3 тиж. × 6 циклів; + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 р./3 тиж., цикли 2–22	518	27,4, 0,925 (0,802–1,07)	78,9, 0,949 (0,799–1,128)	1,4 %	28 %
		B/в / в/о пак / цис / бев: Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у Д1 + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/о у Д2 +	521	26,2, 0,977 (0,847–1,13)	72,9, 1,05 (0,884–1,24)	2,0 %	29 %

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

		паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у Д8, 1 р./3 тиж. × 6 циклів; + бевасизумаб 15 мг/кг в/в 1 р./3 тиж., цикли 2–22					
		В/в пак / карбо / бев: Паклітаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в у Д1, Д8, Д15 + карбоплатин AUC 6 в/в у Д1, 1 р./3 тиж. × 6 циклів; + бевасизумаб 15 мг/кг в/в 1 р./3 тиж., цикли 2–22	521	24,9	75,5	1,6 %	24 %

ПЯ — побічне явище; ДІ — довірчий інтервал; Д — день (циклу); РФТ — рак фаллопієвих труб; Ст. — клас; ВР —відношення ризиків; в/о — внутрішньочеревинний; в/в —внутрішньовенний; НП — не повідомляється; РЯ — рак яєчників; ЗВ — загальна виживаність; ВБП — виживаність без прогресування захворювання; ППР — первинний перитонеальний рак; 1 р./3 тиж. — кожні 3 тижні; R0 — всі макроскопічні вогнища захворювання видалено.

<sup>a</sup> До всіх досліджень включали вперше діагностованих пацієнтік із раком епітеліального типу, які раніше не лікувалися / не отримували хімітерапію.

<sup>b</sup> Усім пацієнткам було проведено хірургічне лікування із подальшою хімітерапією.

<sup>c</sup> Відсотковий вираз для кожного типу раку не повідомляється, але критерії включення у дослідження дозволяли участь пацієнток із РЯ, РФТ і ППР.

<sup>d</sup> Значення ВР та Р наведені для порівняння з контрольною групою (в/в схема).

<sup>e</sup> Пацієнтки, які припинили терапію через ПЯ.

**Таблиця 13. Варіант в/о / в/в хімітерапії препаратами на основі препаратів платини, рекомендований NCCN, для пацієнток з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини<sup>a</sup> II–III стадій, деякі епітеліальні типи раку<sup>b</sup>**

Коротка назва схеми терапії	Подробиці дозування впродовж циклу	Тривалість циклу, тижні	Число циклів	Категорія <sup>c</sup>	Категорія пріоритетності	Дослідження з даними на користь варіанта
Паклітаксел /цисплатин в/о / в/в	Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в безперервна інфузія протягом 3 або 24 годин у день 1; + цисплатин 75–100 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 2 після в/в введення паклітакселу; + паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 8	3	6	2A	Корисні за певних обставин	GOG-0172 <sup>724</sup>

В/о — внутрішньочеревинний; в/в — внутрішньовенний.

<sup>a</sup> Оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини вважаються вогнища залишкової хвороби < 1 см.

<sup>b</sup> Включає серозну, ендометріоїдну ступеня 2/3, світлоклітинну карциному високого ступеня зложісності.

<sup>c</sup> Категорія доказовості та консенсус NCCN.

У великих рандомізованих дослідженнях, які показали користь в/о / в/в терапії, у більшості пацієнток було серозне або ендометріоїдне захворювання й гістологічно підтверджений високий ступінь

зложісності (таблиця 12), тому незрозуміло, чи буде користь від в/о / в/в хімітерапії у пацієнток із LCOC. У рекомендаціях NCCN світлоклітинна карцинома та карциносаркома є єдиними LCOC, для



яких в/о / в/в хімітерапія є рекомендованим варіантом, оскільки ці типи раку пов'язані з вищим ризиком несприятливих наслідків<sup>6,871-873</sup>. Пацієнток з карциносаркомою не включали до рандомізованих досліджень в/о / в/в хімітерапії, але у 2–6 % пацієнток була світлоклітинна карцинома<sup>724,863,864,870</sup>. У ці дослідження здебільшого включають пацієнток із раком яєчників, але в дослідженні GOG-172 у 12 % пацієнток був первинний перитонеальний рак. У NCCN Guidelines рекомендована схема в/о / в/в терапії є варіантом вибору незалежно від локалізації первинного вогнища (яєчників, фаллопієвих труб або первинний перитонеальний рак). Усіх осіб слід поінформувати про клінічну користь, пов'язану з комбінованою в/в та в/о хімітерапією перед хірургічним втручанням.

Ентузіазм щодо в/о / в/в хімітерапії значно зменшився через результати GOG-0252, великого рандомізованого дослідження за участю пацієнток з оптимально проведеною резекцією пухлини II/III стадії ( $\leq 1$  см) або субоптимально проведеною резекцією пухлини III/IV стадії ( $> 1$  см) (таблиця 12)<sup>870</sup>. Результати показали, що в разі комбінованої терапії паклітакселом / карбоплатином / бевацизумабом в/о введення карбоплатину не поліпшувало ВБП або ЗВ порівняно з в/в уведенням (таблиця 12)<sup>870</sup>. Схема в/в / в/в введення паклітакселу / цисплатину / бевацизумабу також не поліпшувала ВБП або ЗВ порівняно з контрольною схемою в/в введення паклітакселу / карбоплатину / бевацизумабу (таблиця 12)<sup>870</sup>. Ці результати свідчать про те, що, зважаючи на перевагу щодо ВБП в разі додавання бевацизумабу (під час хімітерапії та підтримувальної терапії), в/о терапія не призводить до подальшого поліпшення результатів.

У межах рекомендованої схеми в/о хімітерапії (таблиця 13) паклітаксел в/о вводили протягом 24 годин у клінічному дослідженні (GOG-172)<sup>724</sup>. Не було доведено, що 3-годинна інфузія паклітакселу

еквівалентна 24-годинній інфузії, хоча повідомлялося, що 3-годинна інфузія зручніша, легше переноситься й менш токсична<sup>874</sup>. Зверніть увагу, що у всіх дослідженнях, що свідчать на користь досліджуваної терапії, і в рекомендаціях NCCN Guidelines схеми в/о введення включають також схеми в/в введення, щоб можна було лікувати й системні прояви захворювання.

Застосування схеми в/о введення паклітакселу / цисплатину супроводжується лейкопенією, інфекцією, стомлюваністю, нирковою токсичністю, дискомфортом у животі та невротоксичністю<sup>724,863-865,867</sup>. У дослідженні GOG-172 лише 42 % пацієнтів змогли завершити усі 6 циклів лікування за в/о схемою<sup>724</sup>; із отриманням більшого досвіду цей відсоток поліпшився у великих онкологічних центрах<sup>875</sup>. Було висловлено припущення, що нижча доза цисплатину, 75 mg/m<sup>2</sup>, у разі в/о введення може сприяти зниженню токсичності<sup>874,875</sup>. Однак хімітерапевтична частина схеми в/в / в/о паклітаксел / цисплатин / бевацизумаб, застосовувана в дослідженні GOG-0252, була дуже схожа на схему в/в / в/о паклітаксел / цисплатин, застосовувану в дослідженні GOG-172, але відрізнялася нижчою дозою цисплатину (75 mg/m<sup>2</sup> порівняно з 100 mg/m<sup>2</sup>) і не поліпшувала ВБП/ЗВ порівняно з контрольною групою (таблиця 12)<sup>724,870</sup>. Отже, невідомо, чи дає схема в/в / в/о хімітерапії з нижчою дозою цисплатину будь-яку користь у порівнянні із в/в уведенням.

Перед призначенням комбінованої схеми в/о та в/в хімітерапії пацієнток необхідно проінформувати про підвищенну токсичність комбінованої схеми порівняно із застосуванням лише в/в хімітерапії (посилення мієлосупресії, ниркова токсичність, біль у животі, невропатія, токсичність із боку ШКТ, метаболічна токсичність і печінкова токсичність). У пацієнток, яких визнано кандидатами для застосування схеми з в/о введенням цисплатину та схеми з в/о і в/в введенням паклітакселу, мають спостерігатися: нормальні функції



нирок до початку лікування, відповідний із медичної точки зору функціональний статус з урахуванням майбутньої токсичності схеми з в/о і в/в введенням; у таких пацієнток також не має бути документованих попередніх медичних проблем, які можуть значно погіршитися під час хімієтерапії, як-от раніше виявленої невропатії. Причини припинення в/о введення включали ускладнення в місці введення катетера, нудоту / блювання / зневоднення та біль у животі<sup>876</sup>. Особам, у яких неможливо завершити в/о терапію, слід призначити в/в терапію. Кваліфікований сестринський догляд за пацієнтками може допомогти зменшити прояви ускладнень<sup>877</sup>. В/в гідратація до та після в/о хімієтерапії є корисною стратегією для запобігання певним токсичним ефектам (нудоті, блюванню, дисбалансу електролітів і метаболічні токсичності)<sup>875</sup>. Перед початком і після закінчення кожного циклу в/в введення цисплатину необхідно вводити належну кількість рідини для профілактики ниркової токсичності. Після завершення кожного циклу лікування пацієнтки мають перебувати під ретельним наглядом щодо мієlosупресії, дегідратації, втрати електролітів, токсичності з боку органів-мішеней (наприклад, ураження нирок і печінки) і всіх інших токсичних ефектів. Після хімієтерапії пацієнтки часто потребують в/в введення рідини (упродовж 5–7 днів) в амбулаторних умовах для профілактики або усунення дегідратації.

### Неoad'ювантна хімієтерапія

У рекомендаціях NCCN Guidelines щодо лікування раку яєчників **неoad'ювантна терапія** означає лікування (наприклад, медикаментозне та інші види лікування), яке призначається для зменшення пухлинного навантаження перед хірургічним втручанням із приводу раку. Терапевтична користь NACT з наступною IDS залишається спірною (див. нижче)<sup>480,694,878-885</sup>.

Для пізніх стадій епітеліального раку яєчників, включно з раком фалlopієвих труб і первинним перитонеальним раком, найкращі результати спостерігалися в пацієнток, первинне лікування яких включало повну резекцію всіх видимих вогнищ захворювання та комбіновану хімієтерапію<sup>868</sup>. Отже, згідно з рекомендаціями NCCN Guidelines, первинне лікування ймовірно пізньої стадії захворювання має включати відповідне хірургічне зменшення об'єму пухлини та системну хімієтерапію в більшості пацієнток. Для більшості пацієнток з підозрою на злокісний рак яєчників, рак фалlopієвих труб або первинний перитонеальний рак пізніх стадій початкове хірургічне втручання має включати гістеректомію та ДСО з комплексним стадіюванням і хірургічним зменшенням об'єму пухлини за показаннями<sup>13,541,588</sup>. PDS є рекомендованим підходом у разі пізніх стадій захворювання, якщо пацієнта є кандидатом на хірургічне втручання, вочевидь можлива оптимальна циторедукція (вогнища залишкової хвороби < 1 см (R1) і пріоритетне видалення макроскопічних вогнищ захворювання (R0)), а питання про фертильність не стоїть. NACT з IDS слід розглядати для пацієнток із пізньою стадією захворювання, які не є належними кандидатами для PDS через похилий вік, старечу астенію, поганий функціональний статус, супутні захворювання або в яких навряд чи можливо досягти оптимальної циторедукції. Очікувана користь від NACT полягатиме в поліпшенні стану здоров'я та (або) клінічній відповіді, що підвищить імовірність оптимальної циторедукції під час IDS. Пацієнтки, які отримують NACT та IDS, також мають отримувати післяопераційну ад'ювантну хімієтерапію.

### **Рандомізовані дослідження, що порівнювали NACT із традиційним лікуванням**

У кількох проспективних рандомізованих дослідженнях підхід NACT (з IDS і післяопераційною хімієтерапією) порівнювали з традиційним лікуванням (PDS плюс післяопераційна хімієтерапія; таблиця 14)<sup>481</sup>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

483,639,640. Ці дослідження були зосереджені на пацієнтах із раком яєчників, раком фалlopієвих труб або первинним перитонеальним раком стадій IIIC-IV за класифікацією FIGO, в яких повна резекція вважалася малоймовірною. Як показано в таблиці 14, схеми NACT, випробувані в цих дослідженнях, зазвичай складалися з 3–4 циклів попередньої хімітерапії з подальшою IDS для максимальної циторедукції, після чого застосовували 3–4 цикли післяопераційної хімітерапії. Деякі з цих досліджень (тобто EORTC 55971<sup>483</sup>,

SCORPION<sup>639</sup>, JCOG0602<sup>482</sup>) допускали IDS у групі неoad'ювантної терапії лише в пацієнток із відповіддю на лікування або стабілізацією захворювання після NACT. Контрольну групу в цих дослідженнях становила група PDS (з метою максимальної циторедукції) із подальшою післяопераційною хімітерапією загалом від 6 до 8 циклів. Конкретні схеми хімітерапії, застосовані в цих дослідженнях, наведено в таблиці 15<sup>481–483,639,640</sup>.

**Таблиця 14. Рандомізований контролювані дослідження, що порівнюють NACT + IDS та PDS**

Дослідження	Пацієнти <sup>a</sup>	Групи лікування	Група А проти групи В			
			n	Хірургічні результати	Медіана ВБП/ЗВ, місяців	Безпечність
EORTC 55971 NCIC-CTG OV13 NCT00003636 Фаза III Vergote 2010 <sup>483</sup> N = 670	Стадія IIIC, IV за FIGO: 76 %, 24 % Низькодиференційова на пухлина: 41 % <sup>b</sup> Критерії включення: Діагностика за допомогою біопсії <sup>b</sup>	Група 1. NACT × 3 цикли →IDS у разі відповіді / C3 →XT × ≥ 3 циклів →Дозволено вторинну хірургічну ревізію Група 2. PDS →XT × 3 цикли →IDS як варіант у разі відповіді / C3 та > 1 см після PDS →XT × ≥ 3 циклів →Дозволено вторинну хірургічну ревізію	334 проти 336	Час операції, хв: медіана 180 проти 165 Залишкова хвороба: • R0: 51 % проти 19 %. • ≤ 1 см: 81 % проти 42 %. Смерть упродовж < 28 днів після операції: 0,7 % проти 2,5 %.	ВБП: 12 проти 12, НЗР ЗВ: 30 проти 29 $P = 0,01^c$	Періопераційні та післяопераційні (< 28 днів) ПЯ 3–4 ступеня (NCI CTC 2.0): • Кровотеча: 4,1 % проти 7,4 %. • Інфекція: 1,7 % проти 8,1 %. • Венозні ускладнення: 0 % проти 2,6 %
CHORUS ISRCTN74802813 Фаза III Kehoe 2015 <sup>481</sup> N = 550	Стадія IIIC, IV за FIGO: 72 %, 16 % <sup>d</sup> Низькодиференційова на пухлина: 77 % Критерії включення: діагностика за допомогою візуалізації, CA-125 : CEA > 25 <sup>d</sup>	Група 1. NACT × 3 цикли →IDS →XT × 3 цикли Група 2. PDS →XT × 3 цикли →IDS як варіант для залишкової хвороби > 1 см після PDS →XT × 3 цикли	274 проти 276	Час операції, хв: медіана 120 проти 120 Залишкова хвороба: • R0: 39 % проти 17 %; $P = 0,0001$ • < 1 см 73 % проти 41 %; $P = 0,0001$ Перебування в лікарні ≤ 14 днів: 93 % проти 80 %; $P < 0,0001$ Смерть упродовж < 28 днів після операції: < 1 % проти 6 %; $P = 0,001$	ВБП: 12,0 проти 10,7; ВР, 0,91 (95 %-й ДІ, 0,76–1,09) ЗВ: 24,1 проти 22,6; ВР, 0,87 (95 %-й ДІ, 0,72–1,05) <sup>e</sup>	ПЯ 3–4 ступеня (CTCA 3.0): • Після операції (< 28 днів): 14 % проти 24 %; $P = 0,007$ • Під час XT: 40 % проти 49 %; $P = 0,0654$

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Дослідження	Пацієнти <sup>a</sup>	Групи лікування	Група А проти групи В			
			n	Хірургічні результати	Медіана ВБП/ЗВ, місяців	Безпечність
SCORPION NCT01461850 Фаза III Fagotti 2016 <sup>39,886</sup> N = 110	Стадія IIIC, IV за FIGO: 89 %, 11 % <sup>f</sup> Низькодиференційова на пухлина: НП <sup>f</sup> Критерії включення: діагностика за допомогою S-LPS <sup>f</sup>	Група 1. NACT × 3–4 цикли →IDS у разі відповіді / C3 →ХТ до 6 циклів загалом Група 2. PDS →ХТ × 6 циклів	55 проти 55	Час операції, хв: медіана 275 проти 451; $P = 0,0001$ Залишкова хвороба: • R0: 58 % проти 46 %, НЗР • ≤ 1 см: 85 % проти 91 %. Перебування в лікарні, днів: медіана 6 проти 12 $P = 0,0001$ Смерть ≤ 30 днів після операції: 0 проти 4 %; НЗР PDS супроводжувалася більш складними процедурами в більшому обсязі та крововтратою <sup>g</sup>	НД	Вторинні післяопераційні явища 3–4 ступеня (система MSKCC): • ≤ 30 днів після операції: 6 % проти 53 %; $P = 0,0001$ • 1–6 місяців після операції: 0 проти 15 %; $P = 0,004$ • Пов'язані з ХТ ПЯ 3–4 ступеня (NCI CTC 2.0): 36 % проти 43 %, НЗР
JCOG0602 Фаза III Onda 2016 <sup>482</sup> N = 301	Стадія III, IV за FIGO: 68 %, 32 % (IIIC НП) Низькодиференційова на пухлина: НД Критерії включення: діагностика за допомогою візуалізаційних досліджень плюс цитологічний аналіз <sup>h</sup> , CA-125 > 200 ОД/мл, CEA < 20 нг/мл	Група 1. NACT × 4 цикли →IDS у разі відповіді / C3 →ХТ × 4 цикли Група 2. PDS →ХТ × 4 цикли →IDS як варіант у разі залишкової хвороби > 1 см після PDS <sup>i</sup> →ХТ × 4 цикли	152 проти 149	Час операції, хв: медіана 273 проти 341; $P < 0,001$ Залишкова хвороба: • R0: 55 % проти 31 %. • < 1 см 71 % проти 63 % <sup>i</sup> Смерть, пов'язана з операцією: 0 % проти 0,7 %; НЗР PDS супроводжувалася хірургічним втручанням у більшому обсязі та крововтратою / асцитом <sup>i</sup>	НД	ПЯ 3–4 ступеня (CTCA 3.0): • Після операції: 5 % проти 15 %; $P = 0,005$ • Перша половина курсу ХТ: 18 % проти 20 %, НЗР • Друга половина курсу ХТ: 12 % проти 9 %, НЗР
Liu 2017 <sup>640</sup> N = 108	Стадія III, IV за FIGO: 68 %, 32 % 2–3 ступінь: 55 % Критерії включення: діагностика за допомогою візуалізаційних досліджень, CA-125 у сироватці; підтверджується біопсією під час LPS чи лапаротомією	Група 1. NACT в/o / в/b × 2 цикли →IDS →ХТ в/b × 6 циклів Група 2. PDS →ХТ в/b × 6–8 циклів	58 проти 50	Час операції, годин: 2,36 проти 3,63; $P < 0,001$ Успішна циторедукція: 74 % проти 46 %; $P = 0,0054$ PDS супроводжувалася більшою крововтратою ( $P < 0,001$ )	ВБП: 26 проти 22, НЗР ЗВ: 62 проти 51; НЗР <sup>i</sup>	Побічні ефекти ХТ (III-IV ступінь): НЗР



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Скорочення: ПЯ — побічне явище; CA-125 — раковий антиген 125; CEA — карциномбріональний антиген; ХТ — хімітерапія; ВР — відношення ризиків; в/о — внутрішньоочеревинний; в/в — внутрішньовенний; IDS — проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини (interval debulking surgery); LPS — лапароскопічна операція; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Меморіальний онкологічний центр Слоуна — Кеттерінг); NACT — неoad'ювантна хімітерапія (neoadjuvant chemotherapy); НЗР — немає значущої різниці (між групами); НП — не повідомлялося; ЗВ — загальна виживаність; PDS — первинне хірургічне зменшення об'єму пухлини (primary debulking surgery); ВБП — виживаність без прогресування захворювання; R0 — всі макроскопічні вогнища захворювання видалено; С3 — стабілізація захворювання; S-LPS — лапароскопічна операція зі стадіювання (staging laparoscopic surgery).

- <sup>a</sup> До всіх досліджень були включені пацієнтки з раком яєчників, раком фалlopієвих труб або первинним перитонеальним раком, зокрема такі типи раку: серозний, муцинозний, світлоклітинний, ендометрійдний, недиференційований або змішаний. З дослідження SCORPION виключали пацієнток із граничною гістологічною структурою пухлини.
- <sup>b</sup> У дослідженні EORTC 55971 гістологічний ступінь був невідомий у 41 % пацієнток. Стадія та тип раку мали бути підтвердженні біопсією (під контролем візуалізаційного дослідження або під час лапароскопії або лапаротомії). За відсутності біоптатів дозволялося спиратися на результати ТГАБ, які свідчили б про аденокарциному, за певних обставин: об'ємне утворення яєчника в малому тазу, метастази за межами тазу розміром > 2 см, метастази в регионарні лімфатичні вузли, ознаки стадії IV або CA-125 : CEA > 25. Якщо співвідношення CA-125 : CEA ≤ 25, то результати іригоскопії або колоноскопії, гастроскопії та мамографії мали бути негативними щодо метастазів.
- <sup>c</sup> У дослідженні EORTC 55971 Р-значення ЗВ відповідало не меншій ефективності. Ретроспективний (*post hoc*) аналіз підгруп показав, що в жодній з підгруп не було виявлено відмінностей у ЗВ залежно від лікування; підгрупи виділяли на основі стадії за FIGO, функціонального статусу за ВООЗ, гістологічного типу або наявності / відсутності плеврального випоту.<sup>483</sup> Аналіз підгруп показав, що застосування NACT супроводжувалося кращою ЗВ в пацієнток із більш поширеним захворюванням (стадія IV з найбільшим метастазом > 45 мм у діаметрі або стадія IVB), а застосування PDS супроводжувалося кращою ЗВ в пацієнток із менш поширеним захворюванням (стадія III, найбільший метастаз ≤ 45 мм); у пацієнток із проміжним ступенем поширення захворювання (стадія IIIC, найбільший метастаз > 45 мм, або стадія IVA) різниці в ЗВ залежно від лікування виявлено не було<sup>583,887</sup>.
- <sup>d</sup> У дослідження CHORUS були включені пацієнтки з підозрою на III-IV стадію за FIGO на підставі результатів візуалізаційних досліджень / клінічних даних, але після операції тільки у 96 % пацієнток було підтверджено стадію III-IV; у решти результатів аналізу відповідали стадії II чи стадію не можна було визначити. У пацієнток зі співвідношенням CA-125 : CEA < 25 (2 %) необхідно було виключити карциному шлунково-кишкового тракту за допомогою візуалізаційних досліджень. Тільки пацієнтки з групи NACT мали гістологічне / цитологічне підтвердження діагнозу до початку лікування. Методи, що застосовувалися для гістологічного / цитологічного підтвердження діагнозу в групі NACT, включали: лапароскопію (16 %), біопсію під контролем візуалізації (42 %) і цитологічний аналіз зразка пухлини / випоту, отриманого за допомогою ТГАБ (41 %).
- <sup>e</sup> У дослідження CHORUS аналіз підгруп показав, що прояви залишкової хвороби після операції були прогностичним фактором ЗВ в обох групах лікування. Ретроспективний аналіз підгруп показав, що в жодній з підгруп не було виявлено відмінностей у ЗВ залежно від віку, стадії раку, розміру пухлини (до операції), функціонального статусу або типу хімітерапії (монотерапія карбоплатином порівняно з карбоплатином / паклітакселом).
- <sup>f</sup> У дослідження SCORPION пацієнток з IV стадією включали за наявності плеврального випоту або будь-яких резектабельних вогнищ пухлини. Предиктивний індекс пацієнток мав складати 8–12 балів, а ретракція брижі мала бути відсутньою. Усім пацієнтам проводили S-LPS для гістологічного підтвердження діагнозу та оцінки пухлинного навантаження (предиктивний індекс). Частка пацієнток із низькодиференційованими пухлинами за результатами гістологічного аналізу не повідомлялася. Однак 97 % мали пухлину гістологічного типу II за Kurman and Shih<sup>888</sup>, який включає звичайну серозну карциному високого ступеня злюкісності, недиференційовану карциному та злюкісні змішані мезодермальні пухлини (карциносаркома).
- <sup>g</sup> У дослідженні SCORPION PDS супроводжувалася більш високою частотою операцій у верхньому поверсі черевної порожнини ( $P = 0,0001$ ), технічно складних операцій ( $P = 0,0001$ ), крововтрати ( $P = 0,003$ ) і довшим часом між операцією та початком післяопераційної хімітерапії ( $P = 0,0001$ ).
- <sup>h</sup> Дослідження JCOG0602 не вимагало гістологічного підтвердження діагнозу на момент включення до дослідження. Діагноз установлювали за результатами як візуалізаційних досліджень, так і цитологічного аналізу асцитичної, плевральної рідини або рідини, отриманої під час пункції.
- <sup>i</sup> У дослідженні JCOG0602 пацієнкам у контрольній групі дозволялося проведення IDS у разі вогнищ залишкової хвороби > 1 см після PDS; IDS була обов'язковою, якщо матка, придатки або сальник не були видалені під час PDS, за винятком випадків прогресування захворювання. Зі 128 пацієнток у контрольній групі, які завершили перші 4 цикли післяопераційної хімітерапії, 49 було проведено IDS. Результати операції в цій таблиці включають



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

результати всіх виконаних операцій. Пацієнтки в групі PDS мали більш високі показники частоти парааортальної та тазової лімфаденектомії ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$ ), резекції органів черевної порожнини та віддалених метастазів ( $P = 0,012$ ,  $P = 0,017$ ), а також трансфузії альбуміну або свіжозамороженої плазми (СЗП) / білкової фракції плазми (БФП) / альбуміну ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$ ). Вони також мали вищі об'єми крововтрати / втрати асцитичної рідини ( $P < 0,001$ ).

У дослідженні, опублікованому Liu et al., 2017<sup>640</sup>, аналіз підгруп показав, що прогностичними щодо ЗВ серед пацієнток у групі NACT були такі фактори: стадія пухлини (ІІІ проти ІV), гістологічний ступінь зложісності (1 проти 2 проти 3), розмір залишкової пухлини ( $\leq 1$  см проти  $> 1$  см) і кількість циклів хімітерапії.

Попри те, що в цих дослідженнях спостерігалася певна варіабельність, загальні результати продемонстрували, що в пацієнток, які отримували NACT, були кращими хірургічні результати (наприклад, менша тривалість операції, менша крововтрата, менше тяжких хірургічних ускладнень або ПЯ, пов'язаних з операцією, більш коротке перебування у стаціонарі); для досягнення оптимальної циторедукції такі пацієнтки потребували менш складних оперативних втручань у меншому обсязі та мали нижчий ризик смерті в післяопераційному періоді (таблиця 14)<sup>481-483,639,640</sup>. У більшості цих досліджень було виявлено, що NACT збільшує ймовірність досягнення оптимальної циторедукції та (або) видалення всіх макроскопічних вогнищ захворювання (R0).

Хоча підхід із застосуванням NACT був пов'язаний із поліпшенням хірургічних результатів і меншою кількістю проявів залишкової хвороби після операції, дослідження, у яких повідомлялося про ВБП та ЗВ, не виявили значущих відмінностей порівняно з традиційним підходом, який передбачав PDS (таблиця 14). Для деяких із цих досліджень було проведено ретроспективний (*post hoc*) аналіз, щоб визначити, чи є які-небудь підгрупи пацієнток, у яких NACT може поліпшити ВБП або ЗВ. Хоча аналізи в межах дослідження CHORUS не виявили жодної підгрупи із залежними від лікування відмінностями у ВБП або ЗВ, аналіз дослідження EORTC 55971 і об'єднаний аналіз популяції, що отримали лікування згідно з протоколом, із досліджень EORTC 55971 і CHORUS показали, що NACT (з IDS та ад'ювантною хімітерапією) може поліпшувати ВБП та (або) ЗВ в пацієнток із більш

поширеним захворюванням, проте традиційне лікування (PDS і післяопераційна хімітерапія) супроводжується поліпшенням ВБП та (або) ЗВ в пацієнток із менш поширеним захворюванням<sup>583,887,889</sup>.

Важливо, що в деяких із цих досліджень (наприклад, EORTC 55971, CHORUS) медіана ВБП та ЗВ для обох груп лікування (таблиця 14) були нижчими, ніж у рандомізованих дослідженнях пацієнток, які перенесли PDS із подальшою післяопераційною в/в хімітерапією з приводу поширеного захворювання (середнє значення ЗВ: ~50 місяців, США)<sup>724,890</sup>. Хоча медіана ЗВ в одному з міжнародних досліджень виявилася на 20 місяців нижчою, ніж у дослідженнях, проведених у США з використанням звичайної послідовності терапевтичних втручань (тобто PDS із подальшою хімітерапією), ця різниця могла бути результатом відбору пацієнток з більш високим ризиком у дослідженнях NACT (до яких не належали пацієнтки зі стадією ІІІВ або більш ранніми стадіями).

### Відбір пацієнток для NACT

З огляду на результати рандомізованих досліджень, наведені в таблиці 14, у NCCN Guidelines рекомендується розглянути неоад'ювантну терапію для пацієнток із генералізованою лімфаденопатією, у яких навряд чи можливо досягти оптимальної циторедукції під час попередньої операції. Колегія вважає, що наявних даних недостатньо для обґрунтування NACT як варіанту для пацієнток, які, за оцінкою онкогінеколога, у яких є імовірність досягти оптимальної циторедукції під час попередньої операції. Під час



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

відбору пацієнток для NACT з IDS слід враховувати тип первинної пухлини та її потенційну відповідь на первинну хіміотерапію. NACT не підходить для пацієнток із неепітеліальними типами раку (наприклад, пухлиною строми статевого тяжа або герміногенною пухлиною). NACT не підходить для пацієнток із захворюванням, явно обмеженим яєчником. NACT також можна розглядати для пацієнток, які є поганими кандидатами на хірургічне втручання, наприклад, пацієнток із поганим функціональним статусом, сподіваючись, що зменшення пухлинного навантаження може поліпшити їхній стан і, отже, знизити периопераційні ризики. Принаймні одне з рандомізованих досліджень, зазначених у таблиці 14 (Liu 2017<sup>640</sup>), показало, що серед пацієнток (віком від 60 до 75 років) із захворюванням III/IV стадії NACT поліпшувала частоту успішної циторедукції та інших хірургічних результатів (скорочення тривалості операції та крововтрати), хоча, як і в інших рандомізованих дослідженнях, не призводила до поліпшення ВБП або ЗВ.

Рекомендації NCCN щодо обстеження та відбору пацієнток для NACT відповідають критеріям включення пацієнтів у дослідження та протоколам, використаним у рандомізованих контролюваних дослідженнях, наведених у таблиці 14. У цих дослідженнях онкогінекологи проводили передопераційну оцінку та хірургічне зменшення об'єму пухлини; деякі дослідження передбачали додаткові вимоги, які передбачали достатній досвід виконання досліджуваних процедур хірургами<sup>481-483,639,640</sup>. Колегія NCCN із раку яєчників наголошує, що оцінка онкогінекологом важлива для визначення найбільш відповідного методу отримання зразків тканини для гістологічного підтвердження діагнозу та визначення ступеня поширення захворювання. Ця рекомендація відповідає рекомендаціям SGO й Американської спільноти клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO)<sup>480</sup>.

У більшості досліджень, наведених у таблиці 14, вимогою було підтвердження стадії та діагнозу на основі візуалізаційних досліджень у поєднанні з гістологічним аналізом біоптату або цитологічним аналізом зразка асцитичної або плевральної рідини. У деяких дослідженнях були додаткові критерії включення, засновані на рівнях CA-125 і CEA в сироватці, інші потребували виконання додаткових діагностичних тестів для виключення злокісних новоутворень інших типів. В одному із цих досліджень (SCORPION) для оцінки ступеня поширення захворювання та можливості резекції його вогнищ обов'язковою була лапароскопія; також її часто застосовували в інших рандомізованих дослідженнях, наведених у таблиці 14. У звітах із декількох таких досліджень зазначається, що в деяких пацієнток визначення гістологічного типу та стадії захворювання було переглянуто після біопсії або лапароскопічної оцінки, а іноді й після хірургічного зменшення об'єму пухлини<sup>481-483,639</sup>. NCCN Guidelines рекомендують гістологічне підтвердження діагнозу та підтипу раку на основі аналізу тканин пухлини. Якщо біопсія не видається можливою, можна застосувати цитогістологічне дослідження асцитичної або плевральної рідини в поєднанні із співвідношенням CA-125 : CEA з діагностичним значенням  $> 25$ <sup>478,479,481,891</sup>. Хоча біоптат можна отримати за допомогою різних методів, зокрема із застосуванням мінімально інвазивних методик, лапароскопічну оцінку слід розглядати для визначення можливості резекції, оскільки вона потенційно дає змогу більш точно оцінити можливість досягнення оптимальної циторедукції. Оскільки статус щодо мутацій генів BRCA1 і BRCA2 зародкової лінії та (або) соматичних клітин може мати інформаційну цінність для вибору майбутніх варіантів підтримувальної терапії, усі пацієнтки з гістологічно підтвердженим раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком мають пройти оцінку генетичного ризику, а також тестування мутацій генів зародкової лінії та соматичних клітин, якщо воно не проводилося раніше. За відсутності мутації гена

*BRCA1/2* також можна розглянути тест на дефіцит гомологічної рекомбінації, оскільки він може надати інформацію про величину користі від підтримувальної терапії інгібітором PARP після хімітерапії першої лінії (категорія 2В). Проте лікування не слід відкладати до скерування на консультацію до генетика, тому що відстрочене лікування супроводжується гіршими результатами<sup>528,529</sup>. Див. розділ *Молекулярне тестування* вище.

### **Варіанти схем лікування для пацієнток, які отримують NACT**

Широкий спектр схем лікування на основі препаратів платини застосовували в клінічних дослідженнях, метою яких було випробування NACT в поєднанні з IDS та післяопераційною хімітерапією. У всіх рандомізованих дослідженнях із таблиці 14 застосовували комбіновану або монохімітерапію на основі препаратів платини (таблиця 15). Інші схеми хімітерапії, які були випробувані в проспективних дослідженнях серед пацієнток із раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним

раком, наведено в таблиці 16<sup>892-897</sup>. У більшості досліджень із таблиці 15 і таблиці 16 пацієнтки отримували одну й ту саму схему хімітерапії як у межах NACT, так і в межах післяопераційної терапії. Що стосується проспективних досліджень, які порівнювали різні схеми хімітерапії в пацієнток у межах NACT (наприклад, PRIMOVAR-1, GEICO 1205/NOVA, ANTHALYA, OV21/PETROC), жодна зі схем досі не продемонструвала переваг щодо хірургічних результатів, ВБП або ЗВ (таблиця 16)<sup>893,895-897</sup>. Зважаючи на те, що в проспективних дослідженнях успішно застосовували різні схеми лікування, і відсутність даних, які вказували б на те, що певні схеми слід виключити або віддати їм перевагу, у NCCN Guidelines наведено список варіантів, які можна використовувати до та (або) після операції у пацієнток, що отримували лікування методом NACT (таблиця 17), зокрема всі схеми в/в введення, рекомендовані для традиційного лікування серозної карциноми високого ступеня зложісності II–IV стадії (тобто PDS з подальшою хімітерапією).

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

**Таблиця 15. Схеми неоад'ювантої хімітерапії, випробувані в рандомізованих проспективних дослідженнях, що порівнювали NACT + IDS та PDS<sup>a, b</sup>**

Дослідження	Варіанти схеми хімітерапії	Шлях введення	Тривалість циклу, тижні	Пацієнтки, які отримали лікування, n (%) від загальної популяції)	
				Група NACT	Група PDS
EORTC 55971 <sup>483</sup>	Препарат платини й таксан, рекомендовані варіанти: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Паклітаксел 135 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup></li> <li>• Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup></li> <li>• Паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5</li> </ul>	в/в	3	283 (88 %)	243 (78 %)
	Лише препарат платини: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цисплатин ≥ 75 мг/м<sup>2</sup></li> <li>• Карбоплатин AUC ≥ 5</li> </ul>	в/в	3	20 (6 %)	25 (8 %)
	Інше	НД	НД	19 (6 %)	21 (7 %)
CHORUS <sup>481</sup>	Карбоплатин AUC 5–6 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup>	НД	3	178 (70 %)	138 (61 %)
	Альтернативна комбінація з карбоплатином	НД	3	1 (<1 %)	0
	Карбоплатин AUC 5–6	НД	3	75 (30 %)	89 (39 %)
SCORPION <sup>639</sup>	Карбоплатин AUC 5 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup>	в/в	3	29 (56 %)	31 (61 %)
	Карбоплатин AUC 5 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб	в/в	3	20 (39 %)	14 (27 %)
	Карбоплатин + паклітаксел	в/в	1	3 (6 %)	5 (10 %)
	Карбоплатин	в/в	3	0	1 (2 %)
JCOG0602 <sup>482</sup>	Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 6	в/в	3	150	138
Liu 2017 <sup>640</sup>	До IDS: Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/о + доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в	В/о / в/в	3	58	0
	Після IDS: Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в + доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в	в/в	3	58	50

Скорочення: AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); IDS — проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини (interval debulking surgery); в/о — внутрішньоочеревинний; в/в — внутрішньовенний; NACT — неоад'юванта хімітерапія (neoadjuvant chemotherapy); НП — не повідомлялося; PDS — первинна операція щодо зменшення обсягу (primary debulking surgery).

<sup>a</sup> Дослідження зображення в таблиці 14.

<sup>b</sup> У всіх цих дослідженнях випробовували схеми, що складаються з NACT з подальшою IDS (для максимальної циторедукції) і післяопераційною системною терапією (протягом зазначеного числа циклів). Якщо не зазначено інше, та сама схема застосовувалася як в неоад'юванному режимі, так і після операції. У деяких дослідженнях тільки пацієнткам, які відповідають певним вимогам, було дозволено проходити IDS і (або) післяопераційну хімітерапію.

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Таблиця 16. Схеми NACT в інших проспективних дослідженнях

Дослідження	Стадія III/IV (%)	Схема хімітерапії <sup>a</sup>	Шлях введення	Тривалість циклу (тижні)	Число циклів До IDS	Після IDS	Пациєнтки, які отримали лікування (n)	Залишкова хвороба R0	Залишкова хвороба ≤ 1 мм	ВБП (міс.)	ЗВ (міс.)
SWOG S0009 (NCT00008138) Фаза II, непорівняльне Tiersten 2009 <sup>892</sup>	74/26 <sup>b</sup>	До IDS: Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 6 Після IDS: Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в у день 1 + карбоплатин AUC 5 в/о у день 1 + паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 8	в/в B/o / в/в	3 4	3 --	-- 6	58 <sup>c</sup>	НД	45 %	21	32
PRIMOVAR-1 (NCT00551577) Фаза II, P Polcher 2009 <sup>893</sup>	73/27 <sup>d</sup>	<b>Група 1.</b> Карбоплатин AUC 5 + доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> <b>Група 2.</b> Карбоплатин AUC 5 + доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup>	в/в в/в	3 3	3 2	3 4	44 44	30 % 44 % (НЗР)	75 % 74 % (НЗР)	12,2 12,5 (НЗР)	24,1 28,4 (НЗР)
MITO-16A-MaNGO OV2A (NCT01706120) Фаза IV Daniele 2017 <sup>894</sup>	75/24 <sup>e</sup>	Карбоплатин AUC 5 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 15 мг/кг; потім монотерапія бевацизумабом (лише після IDS)	НД	3	~ 3	Загалом до 6; ≤ 16	74	64 %	87 %	НД	НД
GEICO 1205/NOVA (NCT01847677) Фаза II, P, B Garcia ASCO 2017 <sup>895</sup> Garcia, 2019 <sup>898</sup>	66/34	<b>Група 1.</b> До IDS: Карбоплатин AUC 6 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> Після IDS: Карбоплатин AUC 6 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 15 мг/кг; потім монотерапія бевацизумабом 15 мг/кг <b>Група 2.</b> До IDS: Карбоплатин AUC 6 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 15 мг/кг Після IDS: Карбоплатин AUC 6 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 15 мг/кг; потім монотерапія бевацизумабом 15 мг/кг	в/в в/в	3 3	4 4 <sup>f</sup>	3; ≤ 15 міс. 3; ≤ 15 міс.	33 35	НД НД	64 % <sup>g</sup> 66 % (НЗР)	20,1 20,4 (НЗР)	НД НД
ANTHALYA (NCT01739218)	70/30 <sup>d</sup>	<b>Група 1.</b> Карбоплатин AUC 5 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup>	в/в	3	4	4	37	51 %	НД	НД	НД

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Фаза II, В, Р Rouzier 2017 <sup>896</sup>		<b>Група 2.</b> Карбоплатин AUC 5 + паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 15 мг/кг; потім монотерапія бевацизумабом (лише після IDS)	в/в	3	4 <sup>f</sup>	4 <sup>f</sup> ; 18	58	59 %	НД	НД	НД
OV21/PETROC (NCT00993655) Фаза II, РКД Provencher 2018 <sup>897</sup>	86/13 <sup>h</sup>	До IDS, всі групи: терапія на основі препаратів платини, подробиці не уточнюються <sup>i</sup> Варіанти після IDS: <b>Група 1.</b> Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у день 1 + карбоплатин AUC 5/6 в/в у день 1 + паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/в у день 8 <b>Група 2.</b> Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у день 1 + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 1 + паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 8 <b>Група 3.</b> Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у день 1 + карбоплатин AUC 5/6 в/о у день 1 + паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 8	в/в	3	3–4 <sup>i</sup>	--	95	-- <sup>i</sup>	— <sup>i</sup>	11,3 <sup>i</sup>	38,1 <sup>i</sup>
			в/в	3	-- <sup>i</sup>	3	72	-- <sup>i</sup>	— <sup>i</sup>	НД	НД
			B/o / в/в	3	-- <sup>i</sup>	3	92	-- <sup>i</sup>	— <sup>i</sup>	12,5 <sup>i</sup> (НЗР)	59,3 <sup>i</sup>
			B/o / в/в	3	-- <sup>i</sup>	3					

AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); IDS — проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини (interval debulking surgery); в/о — внутрішньоочеревинний; в/в — внутрішньовенний; міс. — місяців; NACT — неоад'юvantна хімітерапія (neoadjuvant chemotherapy); НП — не повідомлялося; НЗР — немає значущої різниці між групами; В — відкрите; ЗВ — загальна виживаність; ВБП — виживаність без прогресування захворювання; Р — рандомізоване; R0 — без макроскопічних ознак залишкової хвороби; РКД — рандомізоване контролюване дослідження; тиж. — тижнів.

<sup>a</sup> У всіх цих дослідженнях випробовували схеми, що складаються з неоад'юvantної системної терапії (протягом зазначеного числа циклів (число циклів до IDS)), подальшої IDS (для максимальної циторедукції) і післяоператійної системної терапії (протягом зазначеного числа циклів (число циклів після IDS)). Якщо не зазначено інше, та сама схема застосовувалася як в неоад'юvantному режимі, так і після операції, а препарати вводили в 1-й день кожного циклу. У деяких дослідженнях тільки пацієнткам, які відповідають певним вимогам, було дозволено проходити IDS і (або) післяоператійну хімітерапію.

<sup>b</sup> У дослідженні SWOG S0009 вимогами до включення пацієнток зі стадією III були велике об'ємне утворення в малому тазу та (або) генералізована лімфаденопатія черевної порожнини та (або) злюйкінський плевральний випіт; вимогою до включення пацієнток зі стадією IV був злюйкінський плевральний випіт.

<sup>c</sup> У дослідженні SWOG S0009 58 пацієнток відповідали критеріям NACT і 45 пацієнток завершили NACT. Вимогою до відповідності критеріям IDS було зниження CA-125 щонайменше на 50 %, тому IDS було проведено 36 пацієнткам. Вимогою до пацієнток було оптимальне хірургічне зменшення об'єму пухлини (вогнища залишкової хвороби < 1 см і зникнення злюйкінського плеврального випоту); у такому разі вони відповідали критеріям післяоператійної хімітерапії. Тож лише 26 пацієнток отримали післяоператійну хімітерапію, і лише 18 пацієнток завершили заплановане лікування. Частота виявлення проявів залишкової хвороби, ВБП та ЗВ, наведені в таблиці, розраховані на загальній кількості пацієнток, які відповідали критеріям NACT. Для пацієнток з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини в межах IDS та які отримували післяоператійну в/о / в/в хімітерапію, медіани ВБП та ЗВ становили 29 та 34 місяці відповідно.

<sup>d</sup> Дослідження PRIMOVAR-1 і ANTHALYA: усі пацієнтки з III стадією захворювання мали підстадію IIIC.

<sup>e</sup> Дослідження MITO-16A-MaNGO OV2A: усі пацієнтки з III стадією захворювання мали підстадію IIIB/C.

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

- <sup>f</sup> У групі бевацизумабу дослідження GEICO 1205/NOVA хіміотерапія до IDS включала щонайменше 3 цикли бевацизумабу. У групі бевацизумабу дослідження ANTHALYA хіміотерапія включала бевацизумаб для циклів 1–3 та циклів 6–8.
- <sup>g</sup> Для дослідження GEICO 1205/NOVA в стислом описі ASCO зазначено «частота оптимального хірургічного втручання» без визначення власне оптимального хірургічного втручання.
- <sup>h</sup> У дослідженні OV21/PETROC: < 1 % та 1 % пацієнток мали стадію IIB та стадію IIIC відповідно. Усі пацієнтки з III стадією захворювання мали підстадію IIIB/C. Усі пацієнтки з IV стадією захворювання мали підстадію IVA.
- <sup>i</sup> У дослідженні OV21/PETROC пацієнтки мали попередньо пройти 3–4 цикли в/в NACT на основі препаратів платини (подробиці схеми не повідомляються) із подальшою оптимальною IDS (вогнища залишкової хвороби < 1 см); рандомізацію проводили після IDS. Точкою відліку для ВБП та ЗВ був момент рандомізації. Дослідження не було завершено, тому порівняння ЗВ неможливе.



Discussion  
update in  
progress

**Таблиця 17. NCCN Guidelines щодо раку яєчників: рекомендовані схеми для NACT та ад'ювантної хімітерапії після IDS**

<b>Варіанти<sup>a</sup></b>	<b>Тривалість циклу (тижні)</b>	<b>Число циклів<sup>b</sup></b>	
		<b>До IDS</b>	<b>Після IDS</b>
В/о / в/в схеми <sup>c</sup> (лише ад'ювантна терапія)			
Для пацієнток з оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини стадії II–III: Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у день 1 + цисплатин 75–100 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 2 після в/в паклітакселу; паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 8	3	НД	≥ 3
Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> в/в у день 1, карбоплатин AUC 6 в/о у день 1, паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> в/о у день 8	3	НД	≥ 3
В/в схеми (неоад'ювантна та ад'ювантна)			
Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5–6 у день 1	3	3–6	≥ 3
Введення паклітакселу зі скороченими інтервалами дозування 80 мг/м <sup>2</sup> у дні 1, 8 і 15 + карбоплатин AUC 5–6 у день 1	3	3–6	≥ 3
Паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 2	1	3–6	≥ 3
Доцетаксел 60–75 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5–6 у день 1	3	3–6	≥ 3
Карбоплатин AUC 5 + пегільзований ліпосомальний доксорубіцин 30 мг/м <sup>2</sup>	4	3–6	≥ 3
ICON-7: Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5–6 + бевацизумаб 7,5 мг/кг у день 1	3	3–6 <sup>d</sup>	ХТ: ≥ 3 Бев: ≤ 15
GOG-218: Паклітаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 6 у день 1 Починаючи з дня 1 циклу 2 — бевацизумаб 15 мг/кг	3	3–6 <sup>d</sup>	ХТ: ≥ 3 Бев: ≤ 22
В/в схеми для пацієнток старше 70 років і пацієнток із супутніми захворюваннями (лише ад'ювантна терапія)			
Карбоплатин AUC 5	3	НД	≥ 3
Паклітаксел 135 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 5	3	НД	≥ 3
Паклітаксел 60 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин AUC 2	1	НД	≥ 3

AUC — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); бев — бевацизумаб; ХТ — хімітерапія; IDS — проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини (interval debulking surgery); в/о — внутрішньоочеревинний; в/в — внутрішньовенний; NACT — неоад'ювантна хімітерапія (neoadjuvant chemotherapy); НР — схема не рекомендується як варіант за наявних умов

<sup>a</sup> Усі перелічені варіанти належать до категорії 2A.

<sup>b</sup> Для всіх схем, що рекомендуються для застосування до IDS, перевага надається хірургічному втручанню після 3 циклів NACT; проте хірургічне втручання може бути виконане після 4–6 циклів на підставі клінічного висновку онкогінеколога. Усього рекомендується ≥ 6 циклів лікування, зокрема не менше 3 циклів ад'ювантої терапії після IDS.

<sup>c</sup> Дані щодо застосування схем в/о хімітерапії після неоад'ювантої терапії та IDS обмежені.

<sup>d</sup> Схеми, що містять бевацизумаб, слід застосовувати обережно перед IDS через потенційний вплив на післяопераційне загоєння. Слід припинити застосування бевацизумабу за 6 тижнів до IDS.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

**Схеми, що містять бевацизумаб, для пацієнток, які отримують NACT**  
У декількох проспективних дослідженнях вивчалося, чи поліпшує додавання бевацизумабу до схем на основі препаратів платини результати в пацієнток, які отримували NACT. Попередні результати дослідження GEICO 1205/NOVA показали, що додавання бевацизумабу до стандартної схеми лікування карбоплатином / паклітакселом не призводило до значущої зміни показників частоти ПВ унаслідок NACT (до IDS), частоти «оптимального хірургічного втручання» або ВБП, але призводило до зміни частоти ПЯ 3–4 ступеня в групі, що включала бевацизумаб (70 % проти 42 %,  $P = 0,026$ )<sup>895</sup>. У дослідженні ALTHALYA застосовували аналогічну схему карбоплатин / паклітаксел, але не було виявлено значущої різниці в частоті ПЯ 3–5 ступеня в пацієнток, які отримували лікування без бевацизумабу порівняно з тими, хто його отримував (63 % проти 62 %)<sup>896</sup>. Результати дослідження ALTHALYA також не показали відмінностей між групами лікування за частотою ПВ до IDS, відсотком пацієнток без макроскопічних ознак залишкової хвороби після IDS або результатами хірургічного втручання (тривалість операції, тривалість перебування у стаціонарі, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, частота переливань крові та частота післяопераційних ускладнень)<sup>896</sup>. Загалом результати цих досліджень показують, що хоча схеми з препаратами на основі препаратів платини, що також включають бевацизумаб, мають прийнятну безпечність для пацієнток, які отримують NACT, необхідні додаткові дані, щоб визначити, чи впливає додавання бевацизумабу на ВБП. Рекомендації NCCN Guidelines включають дві схеми, що містять бевацизумаб, як варіанти для NACT та хімітерапії після IDS (таблиця 17). Важливо знати, що у всіх проспективних дослідженнях, зазначених у таблиці 15 та таблиці 16, в яких дозволялося використовувати бевацизумаб під час NACT, застосовували період вимивання перед (а часом і після) IDS, зазвичай щонайменше 28 днів<sup>639,894–896</sup>. Схеми, що містять бевацизумаб, слід застосовувати з

обережністю перед IDS через потенційний вплив на післяопераційне загоєння. Якщо бевацизумаб використовується в межах неоад'юvantної схеми лікування, від терапії бевацизумабом слід відмовитися як мінімум за 6 тижнів до IDS.

### Внутрішньоочеревинні / внутрішньовенні схеми для пацієнток, які отримують NACT

У кількох дослідженнях вивчали використання схем внутрішньоочеревинного та внутрішньовенного введення в пацієнток, які отримували лікування методом NACT. Як у дослідженні SWOG S0009, так і в дослідженні OV21/PETROC випробовували післяопераційні схеми в/o / в/v для пацієнток, які отримували NACT на основі препаратів платини з подальшою оптимальною циторедукцією в межах IDS<sup>892,897</sup>. У дослідженні SWOG S0009 серед пацієнток зі зниженням рівня CA-125 на 50 % або більше під час NACT, оптимальним хірургічним зменшенням об'єму пухлини в межах IDS (вогнища залишкової хвороби < 1 см, злойкісний плевральний випіт ліквідовано) і післяопераційною в/o / в/v хімітерапією, медіана ВБП (29 місяців) і ЗВ (34 місяці) вигідно відрізнялися від результатів інших досліджень із застосуванням в/v схем (таблиця 16)<sup>892</sup>. Щоб визначити, чи поліпшує післяопераційна в/o / в/v хімітерапія результати порівняно із в/v схемами в пацієнток, які отримували NACT, у дослідженні OV21/PETROC порівнювали три різні схеми післяопераційної терапії (таблиця 16) у пацієнток, які раніше отримували в/v NACT на основі препаратів платини (3–4 цикли) та яким було виконано оптимальну циторедукцію в межах IDS<sup>897</sup>. Хоча тенденції щодо частоти прогресування захворювання або смертності в перші 9 місяців (із моменту рандомізації) свідчили на користь в/o / в/v схеми карбоплатин / паклітаксел (група 3, 24,5 %) порівняно зі схемою в/o / в/v введення цисплатину / паклітакселу (група 2, 34,7 %) або схемою в/v введення карбоплатину / паклітакселу (група 1, 38,6 %), пізніші результати (після періоду подального спостереження



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

мінімальною тривалістю 33 місяці) не показали відмінностей у медіані ВБП для в/o / в/в схем порівняно з в/в схемою (таблиця 16). Рівень ЗВ через 2 роки також достовірно не відрізнявся (74 % проти 81 % для групи 1 порівняно з групою 3)<sup>897</sup>.

З огляду на ці результати рекомендації NCCN Guidelines включають як в/o / в/в схему цисплатин / паклітаксел, так і в/o / в/в схему карбоплатин / паклітаксел до варіантів післяопераційної терапії в пацієнток, які отримали NACT та яким було проведено IDS (таблиця 17). Зважаючи на відсутність поліпшення виживаності в дослідженні OV21/PETROC, необхідні додаткові дані, щоб встановити, чи матиме післяопераційна в/o хімітерапія клінічну користь у пацієнток, які отримали в/в NACT та яким було проведено IDS. Нещодавно отримані результати рандомізованого контролюваного дослідження III фази GOG-0252 також поставили під сумнів цінність післяопераційної в/o хімітерапії для пацієнток із пізніми стадіями захворювання, яким було проведено PDS<sup>870</sup>. Хоча більш ранні дослідження демонстрували поліпшення ВБП та (або) ЗВ для в/o хімітерапії порівняно з в/в хімітерапією<sup>724,863,864,868</sup>, результати дослідження GOG-0252 не показали жодного поліпшення<sup>870</sup>. Однак, на відміну від попередніх досліджень, усі схеми, застосовані в дослідженні GOG-0252, містили бевацизумаб, що могло компенсувати ефект в/o введення хімітерапії.

### Число циклів хімітерапії до та після IDS

Як показано в таблиці 16, результати рандомізованого дослідження фази II PRIMOVAR-1 показали, що лікування 3 циклами NACT порівняно з 2 циклами не впливало на частоту відповіді, ступінь циторедукції, досягнуту в результаті IDS, тривалість операції, обсяг необхідного хірургічного втручання або ВБП чи ЗВ<sup>893</sup>. Однак оскільки в більшості рандомізованих досліджень, що випробовували протоколи NACT, перед IDS застосовували від 3 до 4 циклів (таблиця 15 і

таблиця 16), у рекомендаціях NCCN Guidelines зазначено, що 3–4 цикли NACT перед IDS є пріоритетним варіантом, хоча хірургічне втручання після 4–6 циклів може ґрунтуватися на клінічній оцінці онкогінеколога, що є куратором пацієнтки.

Після 3–4 циклів NACT пацієнту має оглянути онкогінеколог для визначення ймовірності оптимальної циторедукції. У пацієнток, прояви захворювання в яких дали відповідь на NACT, і які можуть досягти оптимальної циторедукції, слід виконувати IDS з повною гістеректомією / ДСО та циторедукцією. У пацієнток зі стабілізацією захворювання після 3–4 циклів NACT можна розглянути питання про IDS (із повною гістеректомією / ДСО та циторедукцією), але також слід розглянути або: 1) переход на лікування за протоколами для перsistуючого / рецидивного захворювання; або: 2) лікування додатковими циклами NACT (всього  $\geq 6$  циклів), потім потрібна повторна оцінка, щоб визначити, чи слід виконувати IDS (із повною гістеректомією / ДСО та циторедукцією) або переходити на терапію перsistуючого / рецидивного захворювання. Варіант продовжувати терапію більше 6 циклів зазвичай залишається резервною схемою для тих, хто добре переносить терапію та має ознаки того, що відповідь може бути досягнута, наприклад, для пацієнток, у яких рівень CA-125 прогресивно знижується. Пацієнток, у яких спостерігається прогресування захворювання під час NACT, слід перевести на терапію перsistуючого / рецидивного захворювання.

У більшості досліджень, у яких випробовували схеми NACT, після IDS застосовувалося не менше 3 циклів ад'юvantної хімітерапії, або було зазначено, що загальне число циклів має становити від 6 до 8 (таблиці 14, 15 і 16). Згідно з рекомендаціями NCCN Guidelines, IDS має завжди супроводжуватися ад'юvantною хімітерапією незалежно від числа отриманих циклів NACT. Усім пацієнкам, які отримали NACT з подальшою IDS, рекомендується щонайменше 6 циклів



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

лікування, включно з принаймні 3 циклами ад'юvantної терапії після IDS. Пацієнткам зі стабілізацією захворювання, які добре переносять терапію, можна продовжувати лікування після 6 циклів.

### Проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини після неоад'юvantної хімістерапії інвазивного епітеліального раку яєчників

Аналіз даних кількох проспективних досліджень показав, що обсяг уражень, які належать до залишкової хвороби, після NACT з подальшою IDS виявився прогностичним фактором для ВБП та ЗВ<sup>481,483,640,893</sup>. Як показано в таблицях 14, 15 і 16, у цих дослідженнях повідомлялося про оптимальну циторедукцію в 45–91 % пацієнток із повним видаленням усіх макроскопічних вогнищ захворювання у 30–59 % випадків. Тому, як і під час первинного хірургічного зменшення об'єму пухлини, слід докласти всіх зусиль для досягнення повного видалення всіх макроскопічних вогнищ захворювання (R0) під час IDS. Необхідно докласти максимальних зусиль для видалення всіх макроскопічно видимих вогнищ пухлини в черевній порожнині, малому тазі та заочеревинному просторі. Процедури, рекомендовані NCCN в межах IDS, аналогічні тим, які застосовувалися в дослідженнях, перелічених у таблицях 14, 15 та 16<sup>481-483,639,892-894,896</sup>, а також процедурам, рекомендованим для PDS. Як згадувалося раніше, проведення цих досліджень потребувало участі досвідчених онкогінекологів у передопераційній оцінці та IDS<sup>481,483,639,896</sup>. Деякі члени колегії NCCN використовують онлайн-калькулятори хірургічного ризику, щоб визначити, чи безпечна IDS для пацієнтки, стосовно якої було обрано NACT (а не PDS) через стан її здоров'я. Приклади включають модифікований індекс коморбідності Чарлсона (Modified Charlson Comorbidity Index) (оценка < 2)<sup>899-903</sup>, систему класифікації фізичного статусу пацієнтів Американської спільноти анестезіологів (the American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Classification Status System) (оценка < 3)<sup>904-906</sup>, Едмонтонську шкалу старечої астенії

(Edmonton Frail Scale) (оценка < 3)<sup>907</sup> і калькулятор хірургічного ризику Американської колегії хірургів у межах Національної програми вдосконалення хірургічних втручань (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP))<sup>908-910</sup>.

Рекомендується, щоб відповідні консультації та оперативні втручання виконував онкогінеколог. У більшості пацієнток, у яких планується проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини, слід виконувати відкриту лапаротомію з доступом через вертикальний серединний розріз передньої черевної стінки. Під час IDS у деяких пацієнток можуть бути використані мінімально інвазивні методи. Пацієнток, у яких неможливо виконати оптимальне хірургічне зменшення об'єму пухлини за допомогою мінімально інвазивних методик через індивідуальні особливості пухлини, слід проводити відкриту операцію. Перед IDS пацієнток слід проконсультувати щодо встановлення інфузійних портів, якщо розглядається можливість в/о хімістерапії.

Усі проміжні процедури хірургічного зменшення об'єму пухлини мають включати повну гістеректомію та ДСО з комплексним стадіюванням. Слід виконати візуалізаційне дослідження всіх поверхонь, укритих очеревиною, а будь-яку ділянку очеревини або спайку, яка є підозрілою на наявність метастазів, слід планово висікти під час операції або провести її біопсію. Підозрілі та (або) збільшенні лімфатичні вузли слід, за можливості, видалити. Слід розглянути питання про видалення лімфатичних вузлів, у яких на момент установлення первинного діагнозу було виявлено потенційні метастази, навіть якщо зараз лімфатичні вузли не виглядають підозрілими або збільшеними. Слід виконати оментектомію; додаткові процедури, застосування яких можна розглянути, включають резекцію кишечнику та (або) апендектомію, видалення діафрагмальної або інших ділянок очеревини, спленектомію, часткову цистектомію та (або) уретeroцистонеостомію, часткову гепатектомію, часткову гастректомію, холецистектомію та (або) дистальну панкреатектомію.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Гіпертермічна внутрішньоочеревинна хімітерапія під час IDS

Гіпертермічна внутрішньоочеревинна хімітерапія (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) — метод, за якого хіміотерапевтичні засоби доставляються в підігрітому розчині, який поширюється по всьому перитонеальному простору методом перфузії. Обґрунтуванням гіпертермічного способу введення є те, що висока температура може збільшити здатність хіміотерапевтичного засобу проникати через поверхню очеревини та підвищити чутливість рапових клітин до хіміотерапії за рахунок пригнічення репарації ДНК<sup>911-913</sup>. Занепокоєння щодо незручностей способу введення засобів і можливої токсичності, пов'язаних із післяопераційною в/о / в/в хіміотерапією, спонукало дослідників визначити, чи може HIPEC поліпшити безпеку та якість життя пацієнтів. Хоча підвищення температури тіла пов'язане зі значним ризиком, були розроблені методи підвищення температури в/о-простору з мінімальним підвищеннем температури решти частин тіла.

За останні десятиліття кілька рандомізованих досліджень (таблиця 18)<sup>914-917</sup> і численні нерандомізовані проспективні дослідження<sup>918-931</sup> повідомили про використання HIPEC в пацієнток із раком яєчників. Методи HIPEC розвивалися з роками для зменшення інтраопераційних і післяопераційних ускладнень. У цих проспективних дослідженнях розробляли та випробовували як «відкриті», так і «закриті» абдомінальні методики<sup>914,915,917-931</sup>. Протоколи HIPEC, що використовували в цих проспективних дослідженнях, зазвичай передбачали хіміотерапію методом перфузії протягом 60 або 90 хвилин (залежно від препарatu й дози, що використовується) із розчином, нагрітим до досягнення внутрішньоочеревинної температури від 41 °C до 43 °C<sup>914-931</sup>. Тривалість і безпечність оперативного втручання з циторедукцією в поєднанні з процедурами HIPEC варіювали поміж досліджень, причому середній час процедури коливався від 300 до 600 хвилин, а середній час перебування в

стационарі — від 8 до 24 днів<sup>917-924,926-931</sup>. Надмірна крововтрата була звичайним явищем, і в деяких дослідженнях більше половини пацієнтів потребували переливання крові. Інтраопераційна й післяопераційна смертність (менше 30 днів після операції) коливалася від 0 % до 7 %<sup>918-925,927</sup>, хоча переважна більшість останніх досліджень не повідомляє про летальні наслідки, пов'язані з процедурою<sup>929-931</sup>. Частота ускладнень операції варіється залежно від досліджень, водночас серйозні / тяжкі ускладнення (упродовж менше ніж 30 днів після операції) виникають у 9–40 % пацієнтів<sup>918-927,929,930</sup>. Дослідження, проведені в одному центрі, показали, що частота ускладнень знизилася останніми роками порівняно з тим часом, коли цей центр вперше почав виконувати процедури хірургічного зменшення об'єму пухлини та HIPEC<sup>920,932</sup>. Часті серйозні / тяжкі ускладнення, що спостерігалися в дослідженнях, включають різні типи фістул, абсцеси та інфекції (наприклад, інфекцію рани, сепсис, пневмонію, інфекцію, пов'язану з катетеризацією центральних судин, інтраабдомінальну інфекцію), розходження країв хірургічної рани, перфорацію кишечнику, кишкову непрохідність, кровотечі, венозну тромбоемболію, інфаркт міокарда, плевральний випіт, пневмоторакс і порушення функції нирок / ниркову недостатність<sup>914,919-923,925,927,928,930,933</sup>. У багатьох дослідженнях повідомляється, що для лікування ускладнень були необхідні додаткові процедури<sup>914,920,921,924,926,927,929,930,933,934</sup>.

Зважаючи на ризики, пов'язані з HIPEC, проспективні дослідження були зосереджені на використанні HIPEC одразу після хірургічного зменшення об'єму пухлини (у межах тієї ж процедури) у пацієнток з великим об'ємом в/о враження (стадія III-IV за FIGO під час установлення діагнозу або рецидиву), особливо в пацієнток із перитонеальним карциноматозом, які піддаються ризику поширення мікроскопічних проявів залишкової хвороби навіть після резекції, результатом якої стала відсутність видимих ознак захворювання. Порівняно з післяопераційною в/о терапією інтраопераційне в/о



введення може забезпечити кращу перфузію перitoneального простору, оскільки спайки ще не сформувалися. Пацієнток із менш поширеним захворюванням не включали до досліджень, тому що вони мають меншу ймовірність мікроскопічних вогнищ залишкової хвороби після операції зі зменшення об'єму пухлини, а отже, потенційна користь навряд чи переважить ризики процедури.

Пацієнток із віддаленими екстраабдомінальними метастазами часто виключали з досліджень HIPEC через побоювання, що в/о терапія не буде ефективним методом лікування позачеревинного враження.

Лише в декількох проспективних порівняльних дослідженнях фази III перевіряли, чи поліпшує HIPEC результати в пацієнток із поширеним раком яєчників (узагальнено в таблиці 18). Найостанніше й найбільше ( $n = 245$ ) із них, дослідження M06OVH-OVHIPEC, продемонструвало, що HIPEC поліпшила безрецидивну виживаність і ЗВ у пацієнток із первинним епітеліальним раком яєчників, раком фаллопієвих труб або раком очеревини стадії III за FIGO, яким була проведена NACT через пухлину зі значним поширенням у черевній порожнині або субоптимально проведену PDS<sup>917</sup>. Попри те, що загальний час процедури хірургічного зменшення об'єму пухлини в поєднанні з HIPEC був більшим, ніж самої хірургічної процедури, HIPEC вочевидь не мала істотного впливу на перебування в стаціонарі (медіана 10 днів проти 8 днів) або призначення післяопераційної в/в хімієтерапії (тобто час до початку, швидкість завершення всіх 3 циклів). Що найважливіше, не спостерігалося відмінностей у показниках токсичності між групами (прояви токсичності 3–4 ступеня: 27 % проти 25 %) або в будь-яких оцінюваних показниках якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.

Завдяки цим позитивним результатам рекомендації NCCN Guidelines тепер включають можливість розгляду HIPEC під час IDS у пацієнток із захворюванням стадії III, які отримують NACT. Подібно до

дослідження, у якому вимоги до участі передбачали, щоб у пацієнток була відповідь на лікування або стабілізація захворювання після 3 циклів NACT і в якому пацієнтки отримували післяопераційну хімієтерапію (3 цикли), рекомендації NCCN Guidelines пропонують HIPEC як варіант для пацієнток з відповіддю на лікування або стабілізацією захворювання після NACT (переважно 3 цикли, але допускається 4–6), а також рекомендує, щоб усі пацієнтки, яким було виконано NACT та IDS ( $\pm$  HIPEC), отримували післяопераційну хімієтерапію. Аналіз дослідження M06OVH-OVHIPEC показав, що ефект HIPEC був однаковим у різних підгрупах (наприклад, вік, тип раку, попереднє оперативне втручання, ступінь поширення захворювання, лапароскопія перед операцією). Отже, у NCCN Guidelines зазначено, що HIPEC може розглядатися для всіх пацієнток зі стадією III захворювання, які отримують NACT та IDS, без будь-яких додаткових вимог до відбору пацієнток. Важливо відзначити, що HIPEC не рекомендується для пацієнток, яким було проведено PDS (без NACT), із огляду на початкові результати рандомізованого контролюваного дослідження, згідно з якими HIPEC не поліпшувала ВБП або ЗВ у популяції пацієнток, циторедукція в яких вважалася оптимальною (вогнища залишкової хвороби  $< 1$  см) після PDS або після NACT + IDS (таблиця 18)<sup>916</sup>. Однак у підгрупі пацієнток, які перенесли NACT та IDS, довгострокове спостереження показало тенденцію до поліпшення ВБП та ЗВ у разі застосування HIPEC<sup>916</sup>.

У більшості проспективних досліджень, що випробовували HIPEC, операція перед HIPEC проводилася з метою максимальної циторедукції (резекція R0) і включала тотальну абдомінальну гістеректомію (ТАГ) / ДСО, оментектомію та низку інших процедур залежно від ступеня поширення захворювання. Оптимальної циторедукції (вогнища залишкової хвороби  $< 1$  см) було досягнуто в більшості пацієнток у цих дослідженнях, а в деяких дослідженнях це було вимогою для подальшого проведення HIPEC<sup>914,915,917-931</sup>.

Показники повної циторедукції (резекція R0) у цих дослідженнях варіювалися від 50 % до 100 %<sup>918-920,922-928,930,931</sup>, а однофакторний і багатофакторний аналізи показали, що обсяг залишкової хвороби після хірургічного зменшення об'єму пухлини був найсильнішим предиктором ЗВ<sup>918,919,923-925,933,935</sup>. Тому NCCN рекомендує докласти максимум зусиль для досягнення повної циторедукції під час IDS, незалежно від того, чи планується HIPEC.

NCCN рекомендує цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup>, як препарат HIPEC, відповідно до дослідження M06OVH-OVHIPEC<sup>917</sup>. Хоча в цьому

дослідженні випробовували лише одну схему для NACT та післяопераційної хімітерапії (карбоплатин, площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve, AUC) 5–6 + паклітаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (ППТ)), в інших дослідженнях застосовували різні препарати, а оптимальне поєднання перед- і післяопераційних схем із препаратом, застосовуваним для HIPEC, визначено не було. NCCN Guidelines у цей час не обмежує рекомендації щодо вибору HIPEC залежно від схеми, обраної для NACT або післяопераційної хімітерапії.

**Таблиця 18. Проспективні порівняльні дослідження HIPEC у разі раку яєчників**

Дослідження	Пацієнти	Групи лікування	Метод і схема HIPEC	Результати хірургічного втручання / оцінки безпечності, група А порівняно з В	Показники ефективності, група А порівняно з В
Фаза III, не-R Одноцентрое Греція 2003–2009 Spiliotis 2011 <sup>914</sup>	Рецидив після ЦРО + системна ХТ Стадія IIIC–IV за FIGO <sup>a</sup>	Група А (n = 24). Вторинна ЦРО →HIPEC →Післяопераційна ХТ Група В (n = 24). Вторинна ЦРО →Післяопераційна ХТ	Відкрита техніка 90-хвилинна перфузія за температури 42,5°C Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup>	Медіана PCI: 21,2 проти 19,8, НЗР СС-0 або СС-1: 83 % проти 66 %, P < 0,01 Великі або малі післяопераційні ускладнення 2–3 ступеня <sup>b</sup> 40 % проти 20 %; P < 0,04	Медіана ЗВ (місяців) <sup>c</sup> : 19,4 порівняно з 11,2; P < 0,05

Дослідження	Пацієнти	Групи лікування	Метод і схема HIPEC	Результати хірургічного втручання / оцінки безпечності, група А порівняно з В	Показники ефективності, група А порівняно з В
РКД фази III Одноцентрое Греція 2006–2013 Spiliotis 2015 <sup>915</sup>	Рецидив після первинної операції + ХТ Стадія IIIC, IV за FIGO <sup>d</sup> : 63 %, 37 %	Група А (n = 60). Вторинна ЦРО →HIPEC →Післяопераційна ХТ  Група В (n = 60). Вторинна ЦРО →Післяопераційна ХТ	Відкрита/закрита техніка: 66 % / 33 % 60-хвилинна перфузія за температури 42,5°C Для чутливих до препаратів платини (n = 34): • Цисплатин 100 mg/m <sup>2</sup> + паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> Для резистентних до препаратів платини (n = 26): • Доксорубіцин 35 mg/m <sup>2</sup> + паклітаксел 175 mg/m <sup>2</sup> • Доксорубіцин 35 mg/m <sup>2</sup> + мітоміцин 15 mg/m <sup>2</sup>	Ступінь поширення захворювання: • PCI < 5: 12 % проти 13 %. • PCI від 5 до < 10: 40 % проти 37 %. • PCI ≥ 10: 48 % проти 50 %.  Циторедукція: • CC-0: 65 % проти 55 %. • CC-1: 20 % проти 33 %. • CC-2: 15 % проти 12 %.	3B, середнє значення (місяців): середнє значення 26,7 проти 13,4; P = 0,006
РКД фази III Багатоцентрое Корея 2010–2016 Lim ASCO 2017 <sup>916</sup>	Первинна пухлина Стадія III/IV Оптимальна ЦРО (вогнища залишкової хвороби < 1 см)	Група А (n = 92). Первинна ЦРО →HIPEC →Післяопераційна ХТ  Група В (n = 92). Первинна ЦРО →Післяопераційна ХТ	90-хвилинна перфузія за температури 41,5°C Цисплатин 75 mg/m <sup>2</sup>	Обсяг хірургічного втручання: НЗР Залишкова хвороба: НЗР Крововтрата, переливання крові, нейтропенія, тромбоцитопенія: НЗР Перебування в лікарні: НЗР Час операції (хвилини): 487 проти 404; P < 0,001 Післяопераційна захворюваність / смертність: НЗР <sup>e</sup>	ВБП, 5-річна: 21 % проти 16 %, НЗР 3B, 5-річна: 51 % проти 49 %, НЗР Пацієнтки з НАСТ: ВБП, 2-річна: 37 % проти 30 %. 3B, 5-річна: 48 % проти 28 %.

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Дослідження	Пацієнти	Групи лікування	Метод і схема HIPEC	Результати хірургічного втручання / оцінки безпечності, група А порівняно з В	Показники ефективності, група А порівняно з В
РКД фази III, В M06OVH- OVHIPEC NCT00426257 8 лікарень Нідерланди 2007–2016 Van driel 2018 <sup>917</sup>	Первинна пухлина Стадія III за FIGO Значне поширення захворювання в черевній порожнині (90 %) або неповна первинна ЦРО (вогнища залишкової хвороби > 1 см) (10 %)	NACT × 3 цикли <sup>f</sup> → у разі відповіді чи стабілізації захворювання: Група А (n = 122). Проміжна ЦРО → Післяопераційна ХТ × 3 цикли <sup>f</sup> Група В (n = 123). Проміжна ЦРО → HIPEC → Післяопераційна ХТ × 3 цикли <sup>f</sup>	Відкрита техніка 90-хвилинна перфузія за температури 40 °C Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup>	СС-0: 67 % проти 69 %. Час операції (хвилини): mediana 192 проти 338 Перебування в лікарні (днів): mediana 8 проти 10 ПЯ 3–4 ступеня <sup>g</sup> : 25 % проти 27%; НЗР Смерть після операції (n): 1 проти 0 Час від ЦРО до початку післяопераційної ХТ (днів): mediana 30 проти 33 Завершено 3 цикли післяопераційної ХТ: 90 % проти 94 %.	Медіана ВБП (місяців): 10,7 проти 14,2; ВР: 0,66 (95 %-й ДІ, 0,50–0,87); P = 0,003 Медіана ЗВ (місяців): 33,9 проти 45,7; ВР, 0,67 (95 %-й ДІ, 0,48–0,94); P = 0,02

Скорочення: ПЯ — побічне явище; АУС — площа під фармакокінетичною кривою (area under the curve); СС — оцінка повноти циторедукції (completeness of cytoreduction); СС-0 — залишкове захворювання відсутнє; СС-1 — залишкові вузлики < 0,25 мм; СС-2 — залишкові вузлики 0,25–2,5 см; СС-3 — залишкові вузлики > 2,5 см; ХТ — хімістерапія; ЦРО — циторедуктивна операція; HIPEC — гіпертермічна внутрішньоочеревинна хімістерапія (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy); ВР — відношення ризиків; NACT — неoad'ювантна хімістерапія (neoadjuvant chemotherapy); не-Р — нерандомізоване; НЗР — немає значущої різниці (між групами); В — відкрите; ЗВ — загальна виживаність; PCI — індекс перитонеального карциноматозу (peritoneal carcinomatosis index); ВБП — виживаність без прогресування захворювання; РКД — рандомізоване дослідження; БРВ — безрецидивна виживаність; СЗ — стабілізація захворювання.

<sup>a</sup> З дослідження були виключені пацієнтки з метастазами за межами поверхні очеревини (наприклад, екстраабдомінальні, паренхіматозні, об'ємні заочеревинні).

<sup>b</sup> Значущі або незначущі післяопераційні ускладнення включали як пов'язані з хірургічним втручанням, так і пов'язані з хімістерапією. Ступінь 1 визначали як відсутність ускладнень; ступінь 2 — як незначущі ускладнення; ступінь 3 — як значущі ускладнення, що вимагають повторних операцій або госпіталізації до відділення інтенсивної терапії; ступінь 4 — як госпітальна летальність.

<sup>c</sup> Більший обсяг резекції та менший PCI корелювали з поліпшенням ЗВ.

<sup>d</sup> Виключено пацієнток із ураженням плеври або метастазами в легені, більш ніж 3 ділянками кишкової непрохідності, генералізованою лімфаденопатією у заочеревинному просторі або брижі, ураженням за межами черевної порожнини або метастазами у внутрішні органи.

<sup>e</sup> Жодних відмінностей у захворюваності або смертності, за винятком анемії (67 % проти 50 %, P = 0,025) і підвищення рівня креатиніну (15 % проти 4 %, P = 0,026).

<sup>f</sup> NACT та схема післяопераційної хімістерапії: карбоплатин (AUC 5–6) + паклітаксел (175 мг/м<sup>2</sup>). Рандомізацію проводили після NACT, до проміжної ЦРО.

<sup>g</sup> У дослідженні M06OVH-OVHIPEC повідомлялося про побічні явища 3–4 ступенів у період із моменту рандомізації до 6 тижнів після останнього циклу хімістерапії.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Моніторинг відповіді на ад'ювантну системну терапію

Після завершення хімітерапії слід оцінити відповідь пацієнток під час і після лікування та спостерігати за розвитком довгострокових ускладнень. Розгляньте можливість корекції симптомів та оптимального підтримувального догляду; також, за потреби, скеруйте пацієнту на оцінювання необхідності паліативного догляду. Див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо паліативного догляду (NCCN Guidelines for Palliative Care) й Рекомендації NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування (NCCN Guidelines for Survivorship) (доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Пацієнток, які завершили первинне лікування з приводу I стадії захворювання (тільки хірургічне втручання або з ад'ювантою системною терапією), слід моніторувати щодо рецидиву. Див. розділ *Рекомендації щодо подальшого спостереження* нижче.

Пацієнкам, які завершили післяопераційну хімітерапію в межах первинної терапії захворювання II–IV стадій, за клінічними показаннями рекомендуються візуалізаційні дослідження для визначення ступеня поширення захворювання (за наявності такого поширення). Рекомендовані методи візуалізації включають КТ, МРТ, ПЕТ/КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу або ПЕТ (від основи черепа до середини стегна). Усі візуалізаційні обстеження мають виконуватися з контрастуванням, якщо немає протипоказань. Пацієнтки з ПВ, без ознак захворювання або з ЧВ можуть відповідати критеріям підтримувальної терапії, як описано в розділі нижче (*Варіанти ведення пацієнток після хімітерапії першої лінії*).

Пацієнток зі стабільним захворюванням, перsistенцією або прогресуванням захворювання слід лікувати, як описано в розділі *Терапія перsistуючого захворювання або рецидиву*.

### Варіанти ведення пацієнток після хімітерапії першої лінії

Після первинного лікування (наприклад, хірургічного втручання з подальшою хімітерапією) пацієнтки мають проходити регулярні повторні клінічні обстеження. Спостереження з подальшим контролльним обстеженням рекомендується для пацієнток, у яких на момент надходження було виявлено I стадію захворювання та не було виявлено ознак нового захворювання. Рекомендації щодо активного спостереження під час спостереження наведено в розділі *Моніторинг / Подальше спостереження* (розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак алгоритму*).

Для пацієнток, у яких на момент первинного огляду було виявлено захворювання стадії II–IV, варіанти лікування після операції та хімітерапії залежать від успіху цих втручань. Цих пацієнток слід обстежити за допомогою візуалізаційних досліджень за клінічними показаннями, щоб визначити обсяг уражень, які належать до залишкової хвороби, або ознаки прогресування й провести скринінг на наявність нових метастазів. Методи візуалізації мають включати КТ, МРТ, ПЕТ/КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу або ПЕТ (від основи черепа до середини стегна).

Пацієнкам із перsistенцією або прогресуванням захворювання під час первинного лікування слід призначити терапію другої лінії (див. *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: терапія перsistуючого захворювання або рецидиву* в алгоритмі та в розділі *Рецидивне захворювання* нижче)<sup>936,937</sup>.

Для пацієнток із пізньою стадією захворювання (стадії II–IV), які після первинної терапії (хірургічне втручання плюс хімітерапія) перебувають у повній клінічній ремісії (тобто повна відповідь (ПВ), яка визначається як остаточна відсутність ознак захворювання<sup>936,937</sup>),



частковій ремісії (тобто часткова відповідь (ЧВ)) або які мають стабілізацію захворювання, рекомендовані варіанти залежать від ступеня їхньої відповіді та типу первинної хімієтерапії, яку вони отримали (див. розділ *Лікування після первинної терапії: підтримувальна терапія* в розділі *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак алгоритму*). Останнім часом ці рекомендації декілька разів переглядалися через появу нових даних клінічних випробувань, узагальнених у таблицях 19, 20 та 21. Ці новітні дані та їхній вплив на рекомендації обговорюються в подальших розділах.

### **Підтримувальна терапія бевацизумабом**

Як докладно описано в попередньому розділі *Бевацизумаб у складі першої лінії*, результати досліджень GOG-0218 та ICON7 фази III обґрунтують використання монотерапії бевацизумабом для підтримувальної терапії в пацієнток із захворюванням стадій II–IV, у яких спостерігається відповідь на лікування або стабілізація захворювання після післяопераційної хімієтерапії за однією із схем введення карбоплатину / паклітакселу / бевацизумабу, застосованих у цих дослідженнях (і рекомендованих NCCN)<sup>817-819</sup>. З огляду на ці результати, монотерапія бевацизумабом була рекомендована для підтримувальної терапії в пацієнток з II–IV стадіями захворювання, у яких спостерігалася ПВ/ЧВ після первинного хірургічного лікування та застосування однієї зі схем, що містять бевацизумаб, рекомендованих для терапії першої лінії. Однак через результати подальших досліджень, що показують переваги інгібіторів PARP, як описано нижче, монотерапія бевацизумабом більше не рекомендується для пацієнток з мутаціями *BRCA1/2*, але, як і раніше, рекомендується як

варіант для пацієнток із мутацією дикого типу або невідомим статусом мутації *BRCA1/2* (у разі ПВ/ЧВ після рекомендованої схеми хімієтерапії першої лінії, що містить бевацизумаб), оскільки у цих пацієнток менше варіантів застосування інгібіторів PARP (див. таблицю 23).

### **Підтримувальна терапія інгібіторами PARP після первинної хімієтерапії**

Було показано, що декілька інгібіторів PARP виявляють активність у разі рецидивного раку яєчників<sup>938-945</sup> і вони були схвалені FDA для багатьох показань у пацієнток із раком яєчників (узагальнено в таблиці 22); відповідні рекомендації можна знайти в алгоритмі NCCN Guidelines *Лікування після первинної терапії: підтримувальна терапія (OV-5)*, *Терапія персистуючого захворювання або рецидиву (OV-7)* і *Принципи системної терапії: прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC) / раку фаллопієвих труб / первинного перитонеального раку (OV-C 7 та 8 з 10)*.

Зовсім недавно в декількох подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях фази III були протестовані інгібітори PARP як підтримувальна терапія в пацієнток із нещодавно діагностованим, гістологічно підтвердженим раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком стадії III/IV за FIGO, які завершили хімієтерапію першої лінії<sup>752-755</sup>. Характеристики популяцій пацієнток у цих дослідженнях узагальнені в таблиці 20, а результати ефективності та безпечності терапії наведені в таблиці 19 та таблиці 21.

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

**Таблиця 19. РКД фази III, в яких випробовували інгібітори PARP як підтримувальну терапію після хімітерапії першої лінії: ефективність**

Дослідження	Підтримувальна терапія	Подальше спостереження, медіана (міс.)	ВБП <sup>a</sup> (група А проти групи В)		
SOLO-1 NCT01844986 <sup>752</sup>	Група А (n = 260). Олапаріб Група В (n = 131). Плацебо	40,7 проти 41,2	Популяція	3 роки	ВР (95 %-й ДІ)
			Загалом (усі мутації BRCA1/2)	60 % проти 27 % <sup>c</sup>	0,30 (0,23–0,41)
PAOLA-1/ ENGOT-OV25, NCT02477644 <sup>753</sup>	Група А (n = 537). Олапаріб + бевацизумаб Група В (n = 269). Плацебо + бевацизумаб	22,7 проти 24,0	Популяція	Медіана (міс.)	ВР (95 %-й ДІ)
			Загалом	22,1 проти 16,6 <sup>d</sup>	0,59 (0,49–0,72)
			Мутація BRCA1/2	37,2 проти 21,7	0,31 (0,20–0,47)
			BRCA1/2-wt / HB	18,9 проти 16,0	0,71 (0,58–0,88)
			BRCA1/2-wt, HRD <sup>b</sup>	28,1 проти 16,6	0,43 (0,28–0,66)
			HRP	16,6 проти 16,2	1,00 (0,75–1,35)
PRIMA/ ENGOT-OV26/ GOG-3012, NCT02655016 <sup>754</sup>	Група А (n = 487). Нірапаріб Група В (n = 246). Плацебо	13,8	Популяція	Медіана (міс.)	ВР (95 %-й ДІ)
			Загалом	13,8 проти 8,2 <sup>d</sup>	0,62 (0,50–0,76)
			HRD	21,9 проти 10,4 <sup>d</sup>	0,43 (0,31–0,59)
			Мутація BRCA1/2	22,1 проти 10,9	0,40 (0,27–0,62)
			BRCA1/2 wt, HRD <sup>b</sup>	19,6 проти 8,2	0,50 (0,31–0,83)
			HRP	8,1 проти 5,4	0,68 (0,48–0,94)
Дослідження	Підтримувальна терапія →першої лінії <sup>e</sup>	Подальше спостереження, медіана (міс.)	ВБП (група А проти групи С)		
VELIA/ GOG-3005 NCT02470585 <sup>755</sup>	Група А (n = 375). Карбо / пак / пбо → пбо Група В (n = 383). Карбо / пак / велі → пбо Група С (n = 382). Карбо / пак / велі → велі	28	Популяція	Медіана (міс.)	ВР (95 %-й ДІ)
			Загалом	17,3 проти 23,5 <sup>d</sup>	0,68 (0,56–0,83)
			Мутація BRCA1/2	22,0 проти 34,0 <sup>d</sup>	0,44 (0,28–0,68)
			BRCA1/2 wt	15,1 проти 18,2	0,80 (0,64–1,00)
			HRD <sup>b</sup>	20,5 проти 31,9 <sup>d</sup>	0,57 (0,43–0,76)
			HRP	11,5 проти 15,0	0,81 (0,69–1,09)

Скорочення: 2 р./д. — двічі на добу; карбо — карбоплатин; ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків; HRD — дефіцит гомологічної рекомбінації (homologous recombination deficient); HRP — профіцит гомологічної рекомбінації (homologous recombination proficient); міс. — місяці; HB — не визначено (невідомо); НП — не повідомлялося; пак — паклітаксел; пбо — плацебо; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; велі — веліпаріб; wt — дикого типу (wild-type).

<sup>a</sup> Результати оцінювали кількісно з моменту рандомізації (після терапії першої лінії).

<sup>b</sup> У дослідженнях PAOLA-1 та PRIMA дефіцит гомологічної рекомбінації визначали як мутацію BRCA1/2 або індекс нестабільноті геному (genomic instability score, GIS) ≥ 42, отриманий за допомогою аналізу myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). У дослідженні VELIA дефіцит гомологічної рекомбінації визначали як мутацію BRCA1/2 або GIS ≥ 33, отриманий за допомогою аналізу myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

<sup>c</sup> P < 0,0001

<sup>d</sup> P < 0,001

<sup>a</sup> Терапія першої лінії — 6 циклів, підтримувальна — 30. Доза веліпарібу під час хімітерапії становила 150 мг 2 р./д. Лише ті, хто завершив 6 циклів терапії першої лінії без прогресування захворювання, отримували підтримувальну монотерапію веліпарібом 300 мг (або плацебо) 2 р./д. протягом 2 тижнів, а потім веліпарібом 400 мг (або плацебо) 2 р./д.

**Таблиця 20. РКД фази III, в яких випробовували інгібітори PARP як підтримувальну терапію після хімітерапії першої лінії: характеристики пацієнтків<sup>a</sup>**

Дослідження	SOLO-1 <sup>752</sup>	PAOLA-1 <sup>753</sup>	PRIMA <sup>754</sup>	VELIA <sup>755</sup>
Випробовувана підтримувальна терапія	Олапаріб проти плацебо	Бевацизумаб + олапаріб проти бевацизумаб + плацебо	Нірапаріб проти плацебо	Веліпаріб проти плацебо
<b>Характеристики пацієнтки</b>				
• Стадія за FIGO: III, IV	83 %, 17 %	70 %, 30 %	65 %, 35 %	77 %, 23 %
• Тип раку: Серозний високого ступеня зложісності, ендометрійдний високого ступеня зложісності, інший <sup>b</sup>	96 %, 2,3 %, 1,5 %	96 %, 2,5 %, 1,7 %	95 %, 2,7 %, 2,3 %	100 %, 0, 0
• Первинна локалізація раку: яєчники, первинний перитонеальний, фаллопієва труба	85 %, 8 %, 6 %	86 %, 8 %, 6 %	80 %, 6,4 %, 13 %	НД
• Статус BRCA1/2: мутація, дикого типу, невідомий	100 %, 0, 0	29 %, 67 %, 4 %	30 %, НП, НП	26 %, 65 %, 9 %
• Статус гомологічної рекомбінації: дефіцит, профіцит, невідомий <sup>c</sup>	100 %, 0, 0	48 %, 34 %, 18 %	51 %, 34 %, 15 %	55 %, 33 %, 12 %
<b>Первинне лікування та відповідь</b>				
• Хірургічне втручання: PDS, IDS, відсутнє	62 %, 35 %, 2 %	51 %, 42 %, 7 %	НП, 67 %, НП	67 %, 28 %, 4 %
• Макроскопічні ознаки залишкової хвороби після хірургічного втручання (PDS або IDS): немає, певні ознаки, невідомо	76 %, 19 %, 1 %	51 %, 33 %, 0	НП <sup>d</sup>	64 %, 30 %, 1 %
• Системна терапія	Хімітерапія на основі препаратів платини <sup>e</sup>	Хімітерапія на основі препаратів платини та таксанів <sup>f</sup> + бевацизумаб	Хімітерапія на основі препаратів платини <sup>f</sup>	Паклітаксел / карбоплатин / плацебо проти паклітакселу / карбоплатину / веліпарібу
• Цикли системної терапії: 6, 7–9, невідомо	78 %, 21 %, 0 <sup>g</sup>	Хімітерапія: 6–9, бевацизумаб: 2–3 <sup>g</sup>	69 %, 25 %, 6 %	6 <sup>f</sup>
• Відповідь після системної терапії: ПВ, ЧВ <sup>h</sup>	82 %, 18 %	73 %, 27 %	69 %, 31 %	НД
• CA-125 ≤ BMH після системної терапії	95 %	86 %	92 %	НД

Скорочення: CA-125 — раковий антиген 125; ПВ — повна відповідь; HRD — дефіцит гомологічної рекомбінації (homologous recombination deficient); HRP — профіцит гомологічної рекомбінації (homologous recombination proficient); IDS — проміжне хірургічне зменшення об'єму пухлини (interval debulking surgery) (після неоад'ювантної терапії); NED — без ознак захворювання (no evidence of disease); НП — не повідомлялося; PDS — попередня первинна операція щодо зменшення обсягу (primary debulking surgery); ЧВ — часткова відповідь; РКД — рандомізоване контролльоване дослідження; BMH — верхня межа норми.

<sup>a</sup> Усі пацієнтки мали вперше діагностоване, гістологічно підтверджено захворювання. Дані показують відсоток загальної популяції рандомізованих пацієнтів (n = 310 для дослідження SOLO-1, 806 — для дослідження PAOLA-1, 733 — для дослідження PRIMA, 1140 — для дослідження VELIA).

- <sup>b</sup> У дослідженні SOLO-1 до інших типів раку належали змішаний ендометріоїдний та серозний. У дослідженні PAOLA-1 до інших типів раку належали світлоклітинний, недиференційований або інший; критерії включення допускали серозну пухлину високого ступеня злюкісності, ендометріоїдну пухлину високого ступеня злюкісності та інші немуцинозні пухлини зі шкідливою мутацією гена *BRCA1/2* зародкової лінії. Критерії включення до дослідження PRIMA передбачали серозну або ендометріоїдну гістологічну структуру пухлини високого ступеня злюкісності, проте 17 пацієнтік були віднесені до категорії «інші» без додаткових пояснень. Критерії включення до дослідження VELIA вимагали гістологічного підтвердження наявності серозної пухлини високого ступеня злюкісності, і жодних даних із цього приводу не надходило.
- <sup>c</sup> У дослідженнях PAOLA-1 та PRIMA дефіцит гомологічної рекомбінації визначали як мутацію *BRCA1/2* або GIS  $\geq 42$ , отриманий за допомогою аналізу myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). У дослідженні VELIA дефіцит гомологічної рекомбінації визначали як мутацію *BRCA1/2* або GIS  $\geq 33$ , отриманий за допомогою аналізу myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).
- <sup>d</sup> Критерії включення до дослідження PRIMA містили такі вимоги до пацієнтік: 1) III стадія захворювання з видимими ознаками залишкової пухлини після первинної операції; 2) неоперабельна III стадія захворювання; або 3) будь-яке захворювання IV стадії (наявність ознак залишкової хвороби після операції не обов'язкова). 23,1 % пацієнтік мали III стадію захворювання із ознаками залишкової хвороби після первинної операції.
- <sup>e</sup> Хімітерапевтичні препарати, які застосовувалися в обох групах, включали паклітаксел (98 % пацієнтік), карбоплатин (91 %), цисплатин (20 %), доцетаксел (6 %) і гемцитабін ( $< 1$  %). Інші препарати застосовувалися менш ніж у 1 % пацієнтік тільки в групі олапарібу: наб-паклітаксел, доксорубіцин, циклофосфамід і бевацизумаб.
- <sup>f</sup> Інформація ґрунтується на критеріях включення, оскільки отримані дані не повідомлялися.
- <sup>g</sup> У дослідженні SOLO-1 1 % пацієнтік пройшли 4 цикли хімітерапії.
- <sup>h</sup> У дослідженнях SOLO-1 і PAOLA-1 ПВ була визначена як NED під час візуалізаційних досліджень (відсутність ознак пухлини, яку можна виміряти / оцінити) і CA-125  $\leq$  ВМН. У дослідженні SOLO-1 ЧВ визначали як зменшення об'єму пухлини на 30 % або NED під час візуалізаційних досліджень та CA-125  $>$  ВМН. У дослідженні PAOLA-1 ЧВ визначали як рентгенологічні ознаки захворювання, відхилення від норми рівня CA-125 або і те, і інше. У дослідженні PRIMA ПВ та ЧВ визначали за «коцінкою дослідника»; більш конкретні критерії не розголошуються. У дослідженні VELIA не повідомлялося про частоту відповіді для всієї популяції, і відповідь на лікування не була обов'язковим критерієм початку підтримувальної терапії.

### Монотерапія олапарібом

Дослідження SOLO-1 продемонструвало помітне поліпшення ВБП в разі застосування монотерапії олапарібом порівняно з плацебо як підтримувальної терапії у пацієнтік із мутацією гена *BRCA1/2* зародкової лінії або соматичних клітин, які мали ПВ/ЧВ після першої лінії хімітерапії на основі препаратів платини (таблиця 19)<sup>752</sup>. Ризик прогресування захворювання або смерті був на 70 % нижчим, із медіаною ВБП (від моменту рандомізації) 13,8 місяця для плацебо, а медіану ВБП для олапарібу не було досягнуто після періоду подальшого спостереження тривалістю 41 місяць; крім того, дані щодо ЗВ опрацьовані недостатньо. Подальший аналіз підгруп показав, що користь щодо ВБП була значущою незалежно від типу мутації *BRCA* (*BRCA1* порівняно з *BRCA2*)<sup>946</sup>. З огляду на результати дослідження SOLO-1 рекомендації NCCN Guidelines включають

монотерапію олапарібом як варіант підтримувальної терапії для пацієнтік з мутацією *BRCA1/2* та ПВ або ЧВ після завершення первинної терапії, включно з хірургічним втручанням і хімітерапією на основі препаратів платини (таблиця 23).

Із дослідження SOLO-1 виключали пацієнтік, які отримували бевацизумаб у межах первинної системної терапії, тому ефективність монотерапії олапарібом після хімітерапії / первинної терапії бевацизумабом невідома. Однак у багатьох проаналізованих підгрупах користь від олапарібу була значною та значущою<sup>752,946</sup>. Важливо відзначити, що вплив підтримувальної терапії олапарібом на ВБП (поліпшення на 70 %; таблиця 19)<sup>752</sup> набагато більший, ніж вплив на ВБП, про який повідомлялося в разі додавання бевацизумабу як до попередньої, так і до підтримувальної терапії



(поліпшення < 30 %)<sup>817,819,820</sup>. Графіки ВБП із дослідження SOLO-1 показують велику різницю між олапарібом і плацебо впродовж усього періоду дослідження (медіана подальшого спостереження — 41 місяць)<sup>752</sup>, на відміну від результатів досліджень GOG-0218 та ICON7, які вказують на те, що графіки ВБП сходяться задовго до досягнення точки 40 місяців навіть для груп високого ризику, які показали найбільшу користь від бевацизумабу<sup>819,820</sup>. Крім того, пошуковий аналіз у межах дослідження GOG-0218 залежно від статусу пацієнток щодо мутації *BRCA*, дає змогу припустити, що бевацизумаб може не поліпшувати ВБП у пацієнток з мутаціями *BRCA1/2*<sup>824</sup>. Дослідження PAOLA-1 (описане в наступному розділі) показало, що підтримувальна терапія олапарібом може поліпшити ВБП в пацієнток, які отримували бевацизумаб під час хімітерапії першої лінії<sup>753</sup>. Із цих причин монотерапія олапарібом є варіантом категорії 1 тільки для пацієнток, які не отримували бевацизумаб у складі первинної терапії, але є варіантом категорії 2А для пацієнток, які раніше отримували бевацизумаб, за умови, що у них було зареєстровано ПВ або ЧВ після завершення хімітерапії (таблиця 23). Колегія NCCN включила виноску, щоб прояснити, що дані про застосування монотерапії олапарібом після хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини в поєданні з бевацизумабом обмежені, але дані, отримані під час аналізу інших підгруп, дають змогу припустити, що її слід розглядати як варіант для таких пацієнток.

### Олапаріб + бевацизумаб

Подвійне сліпє рандомізоване дослідження фази III PAOLA-1 продемонструвало значне поліпшення ВБП (ВР, 0,59) у разі додавання олапарібу (порівняно з плацебо) до підтримувальної терапії бевацизумабом у пацієнток із ПВ або ЧВ після хімітерапії першої лінії препаратом платини й таксаном в поєданні з бевацизумабом для пацієнток із захворюванням на пізніх стадіях (таблиця 19)<sup>753</sup>. На відміну від дослідження SOLO-1, у дослідження

PAOLA-1 включали пацієнток як із мутаціями *BRCA1/2*, так і без них. Аналіз підгруп показав, що, як і в дослідженні SOLO-1, у пацієнток із мутаціями *BRCA1/2* підтримувальна терапія олапарібом знижувала ризик прогресування захворювання або смерті приблизно на 70 % (таблиця 19)<sup>753</sup>. Подальший аналіз підгруп показав, що користь від додавання олапарібу до підтримувальної терапії бевацизумабом щодо ВБП була подібною та значущою незалежно від типу мутації *BRCA* (*BRCA1* порівняно з *BRCA2*)<sup>947</sup>. З огляду на ці результати підтримувальна терапія бевацизумабом + олапарібом є варіантом категорії 1 для пацієнток, які мають ПВ/ЧВ після завершення терапії першої лінії, що містить бевацизумаб, тож монотерапія бевацизумабом була виключена з переліку варіантів підтримувальної терапії для такої категорії пацієнток.

Дослідження PAOLA-1 також показало, що додавання олапарібу до підтримувальної терапії бевацизумабом призводило до меншого, але все ж таки значущого поліпшення ВБП у пацієнток із геном *BRCA1/2* дикого типу або статусом яких щодо мутацій невідомий (таблиця 19)<sup>753</sup>. У зв'язку з меншою величиною цього ефекту рекомендації NCCN Guidelines включають комбінацію олапаріб + бевацизумаб і монотерапію бевацизумабом як варіанти підтримувальної терапії категорії 2А для пацієнток із мутацією *BRCA1/2* дикого типу або невідомим статусом щодо мутації, які продемонстрували ПВ або ЧВ після завершення комбінованої хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини / бевацизумабу (таблиця 23).

У дослідженні PAOLA-1 популяція без мутацій *BRCA1/2* була додатково розподілена на основі результатів аналізу MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories), запатентованого аналізу пухлинної тканини, який включає декілька молекулярних тестів і об'єднує кілька показників: втрата гетерозиготності (loss of heterozygosity, LOH)<sup>948</sup>, теломера-специфічний алельний дисбаланс (telomeric allelic



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

imbalance, TAI)<sup>949</sup> і транзиції великих фрагментів (large-scale state transitions, LST)<sup>950</sup> для визначення індексу нестабільності геному (genomic instability score, GIS), що є сурогатним показником наявності дефіциту гомологічної рекомбінації<sup>951,952</sup>. Порогове значення GIS, що дорівнює 42, використовувалося для визначення статусу щодо дефіциту гомологічної рекомбінації з огляду на попередні аналізи популяції з раком молочної залози та яєчників, і виявилось, що це порогове значення ідентифікувало 95 % пацієнтів із дефіцитом *BRCA1/2*, що визначається як: 1) одна шкідлива мутація в *BRCA1* або *BRCA2* з LOH в копії гена дикого типу; 2) дві шкідливі мутації в одному гені або 3) метилювання промотора *BRCA1* з LOH у копії гена дикого типу<sup>953</sup>. Серед пацієнтів без мутації *BRCA1/2* користь підтримувальної терапії олапарібом щодо ВБП була значущою для пацієнтів з дефіцитом гомологічної рекомбінації (визначеного згідно з запатентованим аналізом), але не була значущою для тих, у кого не було такого дефіциту (таблиця 19). З цієї причини колегія NCCN включила зазначену нижче виноску щодо використання бевацизумабу + олапарібу для підтримувальної терапії. За відсутності мутації *BRCA1/2* статус дефіциту гомологічної рекомбінації може надати інформацію про величину користі від підтримувальної терапії інгібітором PARP (категорія 2В).

Результати щодо 3В з дослідження PAOLA-1 були опрацьовані недостатньо.

### Монотерапія нірапарібом

Подібно до результатів дослідження SOLO-1 щодо монотерапії олапарібом, дослідження PRIMA продемонструвало помітне поліпшення ВБП в разі монотерапії нірапарібом (порівняно з плацебо) як підтримувальної терапії в пацієнток із мутацією *BRCA1/2*, які мали ПВ/ЧВ після хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини (таблиця 19)<sup>754</sup>. З огляду на ці результати рекомендації NCCN Guidelines включають монотерапію нірапарібом як варіант підтримувальної терапії для пацієнток з диким типом гена *BRCA1/2* або невідомим статусом щодо мутацій, за умови, що вони продемонстрували ПВ або ЧВ після завершення первинної хімітерапії на основі препаратів платини (без бевацизумабу) (таблиця 23). Зважаючи на меншу величину впливу на ВБП у пацієнток без мутації *BRCA1/2* і те, що в дослідження PRIMA, ймовірно, було включено дуже мало пацієнток, які отримували бевацизумаб у межах первинної терапії, монотерапія нірапарібом не є рекомендованим варіантом підтримувальної терапії в пацієнток із

Guidelines включають монотерапію нірапарібом як варіант підтримувальної терапії для пацієнток із мутаціями *BRCA1/2*, які завершили первинне лікування, включно з хірургічним втручанням та терапією першої лінії на основі препаратів платини (таблиця 23). Дослідження PRIMA, найімовірніше, не включило багатьох пацієнток, які раніше отримували бевацизумаб у межах первинної системної терапії, тому для пацієнток із мутацією *BRCA1/2* підтримувальна терапія нірапарібом є варіантом категорії 1 для тих, хто отримав хімітерапію першої лінії на основі препаратів платини без бевацизумабу, і варіантом категорії 2А для тих, хто отримував бевацизумаб у поєднанні з хімітерапією першої лінії на основі препаратів платини (таблиця 23).

На відміну від дослідження SOLO-1, наявність мутації *BRCA1/2* не входила до критеріїв включення в дослідження PRIMA. У дослідження PRIMA включали пацієнток, які не мали шкідливих мутацій гена *BRCA1/2*, і отримані результати показали достовірне поліпшення ВБП в разі застосування нірапарібу (порівняно з плацебо) у загальній популяції. Аналіз підгруп показав, що ефект підтримувальної терапії нірапарібом на ВБП зберігав значущість серед пацієнток без мутації *BRCA1/2* (ВР, 0,71 (95 %-й ДІ, 0,58–0,88)), хоча величина ефекту була вочевидь меншою, ніж у пацієнток із мутаціями *BRCA1/2* (таблиця 19). З огляду на ці результати рекомендації NCCN Guidelines включають монотерапію нірапарібом як варіант підтримувальної терапії для пацієнток з диким типом гена *BRCA1/2* або невідомим статусом щодо мутацій, за умови, що вони продемонстрували ПВ або ЧВ після завершення первинної хімітерапії на основі препаратів платини (без бевацизумабу) (таблиця 23). Зважаючи на меншу величину впливу на ВБП у пацієнток без мутації *BRCA1/2* і те, що в дослідження PRIMA, ймовірно, було включено дуже мало пацієнток, які отримували бевацизумаб у межах первинної терапії, монотерапія нірапарібом не є рекомендованим варіантом підтримувальної терапії в пацієнток із

диким типом гена *BRCA1/2* або невідомим статусом щодо мутацій, які отримують бевацизумаб у межах первинної терапії (таблиця 23).

Як і в дослідженні PAOLA-1, у дослідженні PRIMA група пацієнток без мутації *BRCA1/2* була надалі поділена на тих, хто мав дефіцит і профіцит гомологічної рекомбінації згідно з результатами визначення GIS із граничним значенням 42 за допомогою аналізу MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories)<sup>754</sup>. Результати показали, що вплив нірапарібу на ВБП (порівняно з плацебо) залишався значущим для меншої підгрупи пацієнток із дефіцитом гомологічної рекомбінації, але без мутації *BRCA1/2*, і був значущим, із тенденцією до меншої величини в підгрупі з профіцитом гомологічної рекомбінації (таблиця 19)<sup>754</sup>. Через такі результати колегія NCCN виршила включити таку виноску щодо використання нірапарібу для підтримувальної терапії: «За відсутності мутації *BRCA1/2* статус дефіциту гомологічної рекомбінації може надати інформацію про величину користі від підтримувальної терапії інгібітором PARP (категорія 2B)».

За результатами проміжного аналізу було отримано дані щодо ЗВ (таблиця 19), але робити висновки на підставі цих результатів передчасно.

### Веліпаріб

Дизайн дослідження фази III VELIA був подібний до досліджень GOG-0218 і ICON7 бевацизумабу в тому, що під час цього дослідження вивчали ефект додавання веліпарібу до хімітерапії першої лінії та його застосування як подальшої підтримувальної монотерапії після завершення хімітерапії<sup>755</sup>. У дослідженні VELIA не обов'язково була ПВ / ЧВ пацієнток до початку підтримувальної терапії; до вимог належала лише відсутність прогресування захворювання під час системної терапії першої лінії (6 циклів) і відсутність токсичності, яка могла б обмежити застосування терапії. Згідно з отриманими

результатами, попри те, що додавання веліпарібу до хімітерапії першої лінії не призводило до значущого поліпшення ВБП порівняно з ізольованою хімітерапією, у тих, хто отримував веліпаріб під час хімітерапії першої лінії та в режимі підтримувальної терапії, значно поліпшилася ВБП порівняно з тими, хто отримував ізольовану хімітерапію (та плацебо під час системної терапії першої лінії та в режимі підтримувальної терапії; таблиця 19). Згідно з результатами аналізу підгруп, попри те, що користь від веліпарібу щодо ВБП виявилася найбільшою у осіб з мутацією *BRCA1/2* і була значущою в осіб із дефіцитом гомологічної рекомбінації (мутація *BRCA1/2* або GIS  $\geq 33$  за результатами аналізу myChoice CDx), зазначений вплив був меншим і незначущим для підгрупи без мутації *BRCA1/2* та підгрупи з профіцитом гомологічної рекомбінації (відсутність мутації *BRCA1/2* та GIS  $< 33$ ; таблиця 19). Результати щодо ЗВ були опрацьовані недостатньо<sup>755</sup>. Веліпаріб не згадується рекомендаціями NCCN Guidelines, оскільки він не схвалений FDA для жодних показань. Однак узгодженість результатів, що спостерігалася в дослідженні VELIA, свідчить на користь застосування інгібіторів PARP як підтримувальної терапії після першої лінії хімітерапії на основі препаратів платини, а також дає змогу припустити, що додавання інгібіторів PARP під час первинної хімітерапії може не мати суттєвої клінічної користі.

### Безпечність інгібіторів PARP

У таблиці 21 узагальнено основні дані з безпечною цього класу препаратів для чотирьох досліджень фази III, у яких випробовували терапію інгібіторами PARP як підтримувальну терапію після системної терапії першої лінії. У всіх дослідженнях підтримувальна терапія інгібіторами PARP була пов'язана з більш високою частотою низки частих негематологічних ПЯ, як-от стомлюваність / астенія, нудота та бліювання (таблиця 21). Ці негематологічні ПЯ, як правило, мали легкий ступінь тяжкості й рідко призводили до відміни досліджуваного

препарату<sup>752-755</sup>. Терапія інгібіторами PARP також була пов'язана з підвищеним ризиком низки гематологічних ПЯ, як-от анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія (таблиця 21). Гематологічні ПЯ були найбільш частими серед ПЯ високого ступеня (ступінь  $\geq 3$ ) і найчастішою причиною припинення застосування досліджуваного препарату через токсичність<sup>752-755</sup>. Хоча й рідко ( $\leq 2\%$ ), терапія інгібіторами PARP також була пов'язана з ризиком мієлодиспластичного синдрому або гострого мієлоїдного лейкозу<sup>752-755</sup>, що згадується в інструкції FDA для медичного застосування лікарського засобу<sup>954,955</sup>. Бевацизумаб пов'язаний із ризиком розвитку артеріальної гіпертензії; у досліженні PAOLA-1 артеріальна гіпертензія була частим ПЯ та частим ПЯ високого ступеня в обох групах, хоча й не призводила до припинення лікування<sup>753</sup>. У всіх дослідженнях частота ПЯ високого ступеня (ступінь  $\geq 3$ ) була вищою

за підтримувальної монотерапії інгібітором PARP порівняно з плацебо. Проте в досліженні PAOLA-1 між групами спостерігалася лише невелика різниця в частоті ПЯ  $\geq 3$  ступеня (таблиця 21), а серйозні ПЯ виникали в 31 % випадків в обох групах<sup>753</sup>. Такі результати свідчать про те, що ризик тяжких / серйозних ПЯ був однаковим для підтримувальної терапії бевацизумабом з олапарібом і без нього. Частота припинення застосування досліджуваного препарату через токсичність була вищою в разі підтримувальної терапії інгібітором PARP у всіх дослідженнях, включно з PAOLA-1, здебільшого через гематологічні ПЯ.

У дослідженнях SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA та VELIA не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами лікування в оцінюваних показниках ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям<sup>752-755</sup>.

update in  
progress

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

**Таблиця 21. Побічні явища, пов’язані з підтримувальною терапією інгібітором PARP після системної терапії першої лінії<sup>a</sup>**

Дослідження	SOLO-1 <sup>752</sup>	PAOLA-1 <sup>753</sup>	PRIMA <sup>754</sup>	VELIA <sup>755</sup>
Випробовувана підтримувальна терапія	Олапаріб проти плацебо	Бевацизумаб + олапаріб проти бевацизумаб + плацебо	Нірапаріб проти плацебо	Веліпаріб проти плацебо <sup>b</sup>
Підтримувальна доза інгібітора PARP	300 мг 2 р./д.	300 мг 2 р./д.	300 мг 1 р./д. <sup>c</sup>	300 мг 2 р./д. × 2 тижні, потім 400 мг 2 р./д.
ПЯ 5 ступеня	Немає	< 1 % проти 1 %	0,4 % проти 0,4 %.	Немає
ПЯ ≥ 3 ступеня	39 % проти 18 %.	57 % проти 51 %.	71 % проти 19 %.	45 % проти 32 %.
ПЯ, що призвели до припинення лікування	12 % проти 2 %.	20 % проти 6 %.	12,0 % проти 2,5 %.	17 % проти 1 %.
Часті негематологічні ПЯ (> 20 %), будь-якого ступеня тяжкості, різниця між групами ≥ 9 %	Нудота: 77 % проти 38 %. Втомлюваність / астенія: 63 % проти 42 %. Блювання: 40 % проти 15 %. Діарея: 34 % проти 25 %. Закреп: 28 % проти 19 %. Дисгевзія: 26 % проти 4 %. Зниження апетиту: 20 % проти 10 %.	Нудота: 53 % проти 22 %. Втомлюваність / астенія: 53 % проти 32 %. Блювання: 22 % проти 11 %. Артеріальна гіпертензія: 46 % проти 60 %.	Нудота: 57 % проти 28 %. Блювання: 22 % проти 12 %. Закреп: 39 % проти 19 %. Головний біль: 26 % проти 15 %. Безсоння: 25 % проти 15 %.	Нудота: 56 % проти 24 %. Блювання: 34 % проти 12 %. Артralгія: 16 % проти 20 %.
Часті негематологічні ПЯ (> 5 %), ступінь ≥ 3	Немає	Втомлюваність / астенія: 5 % проти 1 %. Артеріальна гіпертензія: 19 % проти 30 %.	Артеріальна гіпертензія: 6 % проти 1 %.	Нудота: 5 % проти 1 %. Втомлюваність: 6 % проти 1 %.
Часті гематологічні ПЯ (> 20 %), будь-якого ступеня тяжкості, різниця між групами ≥ 9 %	Анемія: 39 % проти 10 %. Нейтропенія: 23 % проти 12 %.	Анемія: 41 % проти 10 %. Лімфопенія: 24 % проти 9 %.	Анемія: 63 % проти 18 %. Нейтропенія: 26 % проти 7 %. Зниження числа нейтрофілів: 17 % проти 2 %. Тромбоцитопенія: 46 % проти 4 %. Зниження числа тромбоцитів: 28 % проти 1 %.	Тромбоцитопенія: 20 % проти 5 %.
Часті гематологічні ПЯ (> 5 %), ступінь ≥ 3	Анемія: 22 % проти 2 %. Нейтропенія: 9 % проти 5 %.	Анемія: 17 проти < 1 %. Лімфопенія: 7 % проти 1 %. Нейтропенія: 6 % проти 3 %.	Анемія: 31 % проти 2 %. Нейтропенія: 13 % проти 1 %. Зниження числа нейтрофілів: 8 % проти 0 Тромбоцитопенія: 29 % проти < 1 %. Зниження числа тромбоцитів: 13 % проти 0	Анемія: 7 % проти 1 %. Тромбоцитопенія: 7 % проти < 1 %. Нейтропенія: 5 % проти 4 %.

Скорочення: ПЯ — побічні явища; 2 р./д. — двічі на добу; 1 р./д. — один раз на добу.

<sup>a</sup> Токсичність під час досліджуваного лікування або впродовж 30 днів після припинення лікування.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

<sup>b</sup> ПЯ лише у фазі підтримувальної терапії.

<sup>c</sup> У відрядованому протоколі дозволено застосовувати початкову дозу в 200 мг 1 р./д. для пацієнток із вихідною масою тіла < 77 кг, числом тромбоцитів < 15 000/мм<sup>3</sup> або обома зазначеними ознаками.

### Схвалені FDA показання до підтримувальної терапії після системної терапії першої лінії

Хоча 3 інгібітори PARP (олапаріб, рукапаріб і нірапаріб) було схвалено для підтримувальної монотерапії в окремих пацієнток, які продемонстрували ПВ або ЧВ після хімітерапії на основі препаратів платини з приводу рецидиву захворювання, олапаріб, нірапаріб та олапаріб + бевацизумаб на сьогодні є єдиними схемами із застосуванням інгібіторів PARP, схваленими FDA для підтримувальної терапії в пацієнток із вперше діагностованим захворюванням пізньої стадії після відповіді на хімітерапію першої лінії (таблиця 22). Показання, схвалені FDA, включають пацієнток із пізніми стадіями епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які продемонстрували ПВ / ЧВ на хімітерапію першої лінії на основі препаратів платини (таблиця 22). Показання, схвалені FDA, для монотерапії олапарібом

**Таблиця 22. Схвалені FDA показання до застосування бевацизумабу та інгібіторів PARP у разі раку яєчників**

Препарат Дата видання USPI	Хімістерапія першої лінії	Підтримувальна терапія після хімістерапії першої лінії	Протирецидивна терапія	Підтримувальна терапія після проведення протирецидивної терапії
Бевацизумаб Вересень 2020 р. <sup>956</sup>	У разі епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, в комбінації з карбоплатином і паклітакселом із подальшою монотерапією бевацизумабом за умови III або IV стадії захворювання після початкової хірургічної резекції.	У разі епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, у комбінації з паклітакселом, пегільзованим ліпосомальним доксорубіцином або топотеканом за умови резистентного до препаратів платини рецидивного захворювання, у пацієнток, які раніше отримували ≤ 2 схем хімітерапії.		



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Препарат Дата видання USPI	Хімітерапія першої лінії	Підтримувальна терапія після хімітерапії першої лінії	Протирецидивна терапія	Підтримувальна терапія після проведення протирецидивної терапії
			У разі епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, у комбінації з карбоплатином і паклітакселом або карбоплатином і гемцитабіном з подальшою монотерапією бевасизумабом за умови рецидивного захворювання, чутливого до препаратів платини.	
Нірапаріб Квітень 2020 р. <sup>954</sup>	Немає	Для підтримувальної терапії в дорослих пацієнток із пізніми стадіями епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які продемонстрували ПВ або ЧВ на хімітерапію першої лінії на основі препаратів платини.	Для лікування дорослих пацієнток із пізніми стадіями раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які отримали $\geq 3$ попередніх схем хімітерапії та в яких пухлина має HRD-позитивний статус, що визначається за одним із таких критеріїв: <ul style="list-style-type: none"><li>• шкідлива мутація або підозра на шкідливу мутацію гена BRCA<sup>a</sup> або</li><li>• нестабільність геному<sup>a</sup> та прогресування захворювання впродовж <math>&gt; 6</math> місяців після відповіді на останній курс хімітерапії на основі препаратів платини.</li></ul>	Для підтримувальної терапії в дорослих пацієнток із рецидивом епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які продемонстрували ПВ або ЧВ на хімітерапію на основі препаратів платини.

# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Препарат Дата видання USPI	Хімістерапія першої лінії	Підтримувальна терапія після хімістерапії першої лінії	Протирецидивна терапія	Підтримувальна терапія після проведення протирецидивної терапії
Олапаріб Травень 2020 р. <sup>955</sup>	Немає	<p>Для підтримувальної терапії в дорослих пацієнток зі шкідливою мутацією або підозрою на шкідливу генеративну або соматичну мутацію гена <i>BRCA</i><sup>b</sup> і пізніми стадіями епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які продемонстрували ПВ або ЧВ на хімістерапію першої лінії на основі препаратів платини.</p> <p>У комбінації з бевацизумабом для підтримувальної терапії в дорослих пацієнток із пізніми стадіями епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які продемонстрували ПВ або ЧВ на хімістерапію першої лінії на основі препаратів платини, у яких пухлина має HRD-позитивний статус, що визначається за одним із таких критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• шкідлива мутація або підозра на шкідливу мутацію гена <i>BRCA</i><sup>b</sup>, і (або)</li> <li>• нестабільність геному<sup>b</sup></li> </ul>	<p>Для лікування дорослих пацієнток зі шкідливою мутацією або підозрою на шкідливу мутацію гена <i>BRCA</i><sup>b</sup> та пізніми стадіями раку яєчників, які отримали ≥ 3 попередніх ліній хімістерапії.</p>	<p>Для підтримувальної терапії в дорослих пацієнток із рецидивом епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які продемонстрували ПВ або ЧВ на хімістерапію основі препаратів платини.</p>
Рукапаріб Жовтень 2020 р. <sup>957</sup>	Немає	Немає	<p>Для лікування дорослих пацієнток зі шкідливою мутацією гена <i>BRCA</i> (генеративною або соматичною)<sup>c</sup>, що супроводжується епітеліальним раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком, які отримували ≥ 2 попередніх ліній хімістерапії.</p>	<p>Для підтримувальної терапії в дорослих пацієнток із рецидивом епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, які продемонстрували ПВ або ЧВ на хімістерапію на основі препаратів платини.</p>

Скорочення: ПВ — повна відповідь; HRD — дефіцит гомологічної рекомбінації (homologous recombination deficiency); ЧВ — часткова відповідь; USPI — інструкція із застосування лікарського препарату в США (US prescribing information).

<sup>a</sup> Відбирайте пацієнток для терапії нірапарібом на основі результатів, отриманих за допомогою затверджених FDA методів супутньої діагностики.

<sup>b</sup> Відбирайте пацієнток для терапії олапарібом на основі результатів, отриманих за допомогою затверджених FDA методів супутньої діагностики.

<sup>c</sup> Відбирайте пацієнток для терапії рукапарібом на основі результатів, отриманих за допомогою затверджених FDA методів супутньої діагностики.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Рекомендації NCCN щодо підтримувальної терапії після первинної хімітерапії

Для пацієнток, яким було проведено первинне хірургічне втручання та системну терапію, рекомендовані NCCN варіанти лікування після завершення первинної терапії наведені в таблиці 23, включно з варіантами підтримувальної терапії. Рекомендовані варіанти залежать від стадії захворювання, препаратів, застосовуваних для первинної системної терапії, відповіді на первинне лікування та статусу щодо мутації гена *BRCA1/2*. Стосовно варіантів підтримувальної терапії, у таблиці 23 також показано, які рекомендовані NCCN варіанти, відповідають показанням, схваленим FDA; крім того, зазначено варіанти, застосовувані за схваленими FDA показаннями, які не рекомендуються NCCN Guidelines. Розбіжності між рекомендаціями NCCN і показаннями, схваленими FDA, виділені жовтим кольором. У таблиці 23 показані дослідження, результати яких свідчать на користь варіантів підтримувальної терапії. Як показано в таблиці 23, є декілька ключових розбіжностей між інструкціями FDA для медичного застосування лікарського засобу та рекомендаціями NCCN Guidelines.

- 1) Затверджені FDA показання для підтримувальної терапії бевацизумабом обмежені пацієнтками із захворюванням III–IV стадії, водночас NCCN Guidelines рекомендують цей варіант лікування для стадії II. Обґрунтування такого рішення обговорюється нижче в розділі *Відбір пацієнток для підтримувальної терапії*, підрозділ *Стадія захворювання*.
- 2) Схвалені FDA показання для підтримувальної терапії бевацизумабом не категоризуються залежно від статусу щодо мутації гена *BRCA1/2*. Натомість підтримувальна монотерапія бевацизумабом у NCCN Guidelines обмежується пацієнтками

без мутації гена *BRCA1/2*. Обґрунтування такого рішення обговорюється вище у розділі *Олапаріб + бевацизумаб*.

- 3) У схвалених FDA показаннях для комбінованої підтримувальної терапії олапарібом / бевацизумабом не зазначається, що пацієнтки повинні були раніше отримувати бевацизумаб, водночас NCCN Guidelines обмежують цей варіант особами, які раніше отримували бевацизумаб, оскільки немає даних проспективних рандомізованих досліджень, які дали б змогу припустити, що підтримувальна терапія бевацизумабом має клінічну користь у тих, хто раніше не отримував бевацизумаб у комбінації з хімітерапією на основі препаратів платини.
- 4) Схвалені FDA показання для комбінованої підтримувальної терапії олапарібом / бевацизумабом обмежені пацієнтками з мутаціями *BRCA1/2* або нестабільністю геному, імовірно, на підставі результатів аналізу підгруп дослідження PAOLA-1, що показують відсутність користі щодо ВБП в пацієнток без дефіциту гомологічної рекомбінації. Рекомендації NCCN Guidelines включають комбіновану підтримувальну терапію олапарібом / бевацизумабом як варіант незалежно від статусу щодо дефіциту гомологічної рекомбінації, натомість акцентуючи користь щодо ВБП, яка спостерігається в більш масштабній підгрупі пацієнток без мутації *BRCA1/2* (далі не поділяються за статусом щодо дефіциту гомологічної рекомбінації).



- 5) Схвалені FDA показання для підтримувальної терапії нірапарібом не обмежуються наявністю мутації *BRCA1/2* або застосуванням бевацизумабу в комбінації з хіміотерапією на основі препаратів платини. Однак у рекомендаціях NCCN Guidelines для пацієнток, які отримували бевацизумаб у межах первинної терапії, нірапаріб є варіантом підтримувальної терапії лише для пацієнток з мутацією *BRCA1/2*. Обґрунтування такого рішення описано в розділі *Монотерапія нірапарібом* вище.

Під час визначення того, чи є пацієнка кандидатом на підтримувальну терапію після терапії першої лінії, а також вибору одного з рекомендованих варіантів підтримувальної терапії важливо враховувати критерії відповідності пацієнтки критеріям призначення такого варіанта та характеристики популяції пацієнток, включених до досліджень, що свідчили б на користь відповідного варіанта підтримувальної терапії. У подальших розділах описуються рекомендації щодо вибору підтримувальної терапії.

Discussion  
update in  
progress

**Таблиця 23. Рекомендовані NCCN варіанти підтримувальної терапії після хімітерапії першої лінії<sup>a</sup>**

Патоморфологічна стадія	Статус BRCA1/2	Первинна системна терапія <sup>b</sup>	Відповідь на первинну терапію	Рекомендовані варіанти	Категорія	Показання FDA <sup>e</sup>	Дослідження (з джерелом інформації) на користь варіанта
Будь-який	Будь-який	Будь-який	СЗ / ПЗ	Терапія перsistуючого захворювання або рецидиву	2А	Н/З	Н/З
Стадія I	Будь-який	Будь-який	ПВ / ЧВ	Спостереження	2А	Н/З	Н/З
Стадія II–IV	Ген	Хімітерапія на основі препаратів платини	ПВ	Спостереження	2А	Н/З	Н/З
			ПВ / ЧВ	Олапаріб	1	Так	SOLO-1 <sup>752</sup>
				Бевацизумаб + олапаріб	НД	Так	Екстраполяція з дослідження PAOLA-1 <sup>753</sup>
				Нірапаріб	1	Так	PRIMA <sup>754</sup>
Стадія II–IV	Ген	Хімітерапія на основі препаратів платини + бевацизумаб	ПВ / ЧВ	Бевацизумаб	НД	Тільки для стадії III–IV	GOG-0218 <sup>817</sup> , ICON7 <sup>818,819</sup>
				Олапаріб <sup>d</sup>	2А	Так	Екстраполяція з дослідень SOLO-1 <sup>752</sup> і PAOLA-1 <sup>753</sup>
				Бевацизумаб + олапаріб	1	Так	PAOLA-1 <sup>753</sup>
				Нірапаріб <sup>d</sup>	2А	Так	Екстраполяція з дослідження PRIMA <sup>754</sup>
Стадія II–IV	Дикого типу або невідомий статус	Хімітерапія на основі препаратів платини	ПВ	Спостереження	2А	Н/З	Н/З
			ПВ / ЧВ	Бевацизумаб + олапаріб	НД	Так, для пацієнток із нестабільністю геному	Екстраполяція з дослідження PAOLA-1 <sup>753</sup>
				Нірапаріб <sup>c</sup>	2А	Так	PRIMA <sup>754</sup>
			СЗ / ПЗ	Терапія перsistуючого захворювання або рецидиву	2А	Н/З	Н/З

Стадія II–IV	Дикого типу або невідомий статус	Хімітерапія на основі препаратів платини + бевацизумаб	ПВ / ЧВ	Бевацизумаб	2A	Тільки для стадії III–IV	GOG-0218 <sup>817</sup> , ICON7 <sup>818,819</sup>
				Бевацизумаб + олапаріб <sup>c</sup>	2A	Лише для пацієнток із нестабільністю геному	PAOLA-1 <sup>753</sup>
				Нірапаріб	НД	Так	Екстраполяція з дослідження PRIMA <sup>754</sup>

ПВ — повна клінічна ремісія / повна відповідь, без ознак захворювання; Н/З — не застосовується; ПЗ — прогресування захворювання; ЧВ — часткова ремісія / відповідь; НР — не рекомендовано NCCN; СЗ — стабілізація захворювання

<sup>a</sup> Варіанти, показані в цій таблиці, призначенні для пацієнток із раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком, які пройшли первинне лікування відповідно до рекомендацій NCCN Guidelines: 1) попереднє хірургічне втручання плюс ад'ювантна системна терапія; або 2) NACT, IDS та післяопераційна ад'ювантна системна терапія.

<sup>b</sup> Рекомендовані варіанти підтримувальної терапії призначенні для пацієнток, які отримали первинну системну терапію за схемою, рекомендованою NCCN. Варіанти див. у розділі *Принципи системної терапії: схеми первинної системної терапії* в алгоритмі.

<sup>c</sup> За відсутності мутації гена BRCA 1/2 статус дефіциту гомологічної рекомбінації може надати інформацію про величину користі від підтримувальної терапії інгібітором PARP (категорія 2B).

<sup>d</sup> Після терапії першої лінії бевацизумабом дані щодо підтримувальної монотерапії інгібітором PARP (олапарібом або нірапарібом) для пацієнток із мутацією гена BRCA 1/2 обмежені. Проте, із огляду на величину користі від підтримувальної терапії PARPi для інших підгруп, можна розглянути можливість застосування монотерапії інгібітором PARP.

<sup>e</sup> У стовпці показань FDA вказані варіанти, які відповідають схваленим FDA показанням.

### Відбір пацієнток для підтримувальної терапії

#### Підтвердження діагнозу та тип раку

Як показано в таблиці 20, у дослідженнях, що випробовували інгібітори PARP як підтримувальну терапію після системної терапії першої лінії, брали участь пацієнтки із вперше діагностованим, гістологічно підтвердженим раком яєчників, первинним перитонеальним раком або раком фаллопієвих труб. Усі показання FDA для олапарібу, олапарібу + бевацизумабу та нірапарібу застосовні для лікування раку, що виникає у будь-якому з перерахованих первинних місць локалізації (таблиця 22).

Хоча в більшості пацієнток у дослідженнях, які випробовували підтримувальну терапію інгібітором PARP після первинної терапії, гістологічна структура серозної пухлини відповідала високому ступеню зложісності (95–100 %), у деяких із цих досліджень (тобто SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA) був невеликий відсоток пацієнток із ендометріоїдними пухлинами високого ступеня зложісності (2,3–2,7 %) і невеликий відсоток пацієнток з іншими типами раку (1,5–2,3 %; таблиця 20). Рекомендації NCCN Guidelines щодо варіантів підтримувальної терапії застосовуються до пацієнток із серозним раком високого ступеня зложісності або ендометріоїдним раком 2/3 ступеня. Невідомо, чи застосовна така підтримувальна терапія в пацієнток із менш поширеними типами епітеліального раку яєчників



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

(тобто карциносаркома, світлоклітинна карцинома, муцинозна карцинома, ендометрійдний рак 1-го ступеня, серозний рак низького ступеня злокісності). Усі показання FDA до застосування інгібіторів PARP у цієї категорії пацієнтів передбачають епітеліальні типи раку (таблиця 22).

### Стадія захворювання

У дослідженнях, які випробовували підтримувальну терапію інгібітором PARP після лікування першої лінії, пухлина в усіх пацієнтів мала належати до III–IV стадії за FIGO; тож у більшості пацієнтів була III стадія захворювання (65–83 %; див. таблицю 20). Випадки захворювання II стадії під час установлення початкового діагнозу трапляються рідко, особливо серед пацієнтів, яким було виконано повне хірургічне стадіювання, тому відповідних даних обмаль, а ймовірність проведення майбутніх досліджень, у яких буде розглянуто питання про доцільність використання інгібіторів PARP як підтримувальної терапії після завершення первинної терапії II стадії захворювання, є низькою. З цієї причини колегія NCCN вирішила, що варіанти підтримувальної терапії інгібіторами PARP (наприклад, олапаріб, нірапаріб, олапаріб + бевацизумаб) для пацієнтів, які завершили хімітерапію першої лінії, рекомендуються для стадій III–IV захворювання та їх також слід розглядати для пацієнтів зі стадією II захворювання, зважаючи на те, що дані на користь варіанта для стадії II обмежені. Ці варіанти підтримувальної терапії не рекомендуються для пацієнтів із I стадією захворювання (таблиця 23). Показання FDA для олапарібу, олапарібу + бевацизумабу та нірапарібу як варіантів підтримувальної терапії після хімітерапії першої лінії стосуються пацієнтів із «пізніми стадіями» захворювання, які не мають чіткого визначення (таблиця 22).

Схеми хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини одночасно з бевацизумабом і подальшою підтримувальною монотерапією бевацизумабом, застосовані в дослідженнях GOG-0218 та ICON7, рекомендуються в NCCN Guidelines як варіанти лікування в разі захворювання III–IV стадій, а колегія NCCN рекомендує розглядати їх для пацієнтів зі стадією II. Вони не рекомендуються в разі I стадії захворювання. У разі застосування для стадії II слід враховувати, що дослідження GOG-0218 включало лише стадії III–IV<sup>817</sup>; дослідження ICON7 включало пацієнта із I/II стадією високого ризику, а аналізи підгруп показали найбільшу користь від бевацизумабу в пацієнтах із пізнішими стадіями захворювання, без достовірного впливу бевацизумабу на ЗВ у пацієнта із більш ранньою стадією захворювання<sup>819</sup>. Відповідні схвалені FDA показання для застосування карбоплатину / паклітакселу / бевацизумабу з подальшим призначенням монотерапії бевацизумабом обмежуються стадією захворювання III–IV (таблиця 22).

### Статус щодо мутації BRCA1/2

Оскільки статус щодо мутації BRCA1/2 важливий для вибору підтримувальної терапії в пацієнтах із стадіями захворювання II–IV, які демонструють відповідь на первинне лікування, у NCCN Guidelines рекомендується проводити скринінг на мутації BRCA1 та BRCA2 на ранніх етапах обстеження та первинного лікування. Оцінку генетичного ризику та аналіз генів BRCA1/2 слід розпочати, як тільки діагноз буде підтверджено методом гістологічної оцінки зразків пухлинної тканини. Первинну хімітерапію не слід відкладати через скерування на консультацію генетика, тому що затримка між операцією та початком хімітерапії пов'язана з гіршими результатами<sup>528,958</sup>, а підтримувальну хімітерапію не слід починати до завершення хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини, яка займає (принаймні) 18 тижнів. NCCN Guidelines рекомендують проводити аналіз генів BRCA з використанням тесту, схваленого FDA,



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

або іншого валідованого тесту, що проводиться в установі, схваленій відповідно до стандарту CLIA.

### Дефіцит гомологічної рекомбінації

Було знайдено консенсус щодо того, що наявність шкідливої мутації генів *BRCA1* або *BRCA2* зародкової лінії або соматичних клітин відповідає рівню дефіциту гомологічної рекомбінації, що є клінічно важливим для вибору терапії в пацієнток із раком яєчників. Однак для пацієнток з раком яєчників, які не мають шкідливої мутації чи підозри на шкідливу мутацію гена *BRCA1* або *BRCA2*, були запропоновані різні молекулярні маркери та показники для визначення того, чи пов'язана ракова пухлина в певної пацієнтки із клінічно значущим рівнем дефіциту гомологічної рекомбінації. У дослідженнях PAOLA-1, PRIMA та VELIA використовувалися різні методи та порогові значення<sup>753-755</sup>. Оскільки в дослідженні PRIMA випробовувана схема лікування поліпшувала ВБП (порівняно з контролем) навіть серед підгруп із профіцитом гомологічної рекомбінації, але ця закономірність не була підтверджена в дослідженнях PAOLA-1 або VELIA (таблиця 19), невідомо, чи слід застосовувати аналізи та порогові значення, за допомогою яких визначали дефіцит гомологічної рекомбінації в цих дослідженнях, для обґрунтування вибору підтримувальної терапії після лікування першої лінії. Це область досліджень, які потребують продовження, і тому колегія NCCN не готова рекомендувати який-небудь конкретний підхід для визначення дефіциту гомологічної рекомбінації у пацієнток із раком яєчників без мутацій гена *BRCA1/2*.

### Первинне лікування

Усі чотири дослідження, у яких вивчали підтримувальну терапію інгібітором PARP після первинного лікування, включали як пацієнток, яким було проведено попереднє PDS з подальшою ад'ювантною хімітерапією, так і пацієнток, які отримували NACT з подальшою IDS

та ад'ювантною хімітерапією (таблиця 20). У дослідженнях, у яких повідомлялися дані про типи первинних хірургічних втручань (наприклад, SOLO-1, PAOLA-1, VELIA), більш ніж у половини пацієнток було попереднє PDS, із решти більшість пацієнток отримували NACT із подальшим IDS й у зовсім невеликого відсотка пацієнток не було проведено жодної первинної операції ( $\leq 7\%$ ; таблиця 20). У цих трьох дослідженнях більше половини пацієнток перенесли операцію, після якої не було виявлено макроскопічних ознак залишкової хвороби (таблиця 20). У дослідженнях SOLO-1 і PAOLA-1 аналіз підгруп показав значуще поліпшення ВБП в результаті підтримувальної терапії інгібітором PARP незалежно від типу первинної операції (PDS порівняно з IDS) і наявності або відсутності макроскопічних ознак залишкової хвороби після первинної операції<sup>753,946</sup>. Аналіз у підгрупах дослідження VELIA показав, що веліпаріб позитивно впливає на ВБП незалежно від типу первинної хірургічної операції (PDS порівняно з IDS)<sup>755</sup>.

На відміну від трьох інших досліджень, дослідження PRIMA передбачало такі вимоги до пацієнток із стадією III: або нерезектабельність, або видимі ознаки залишкової пухлини після первинної операції, та, ймовірно, до нього було включено більше пацієнток, яким було проведено IDS (порівняно з PDS); отже, набагато менша частка популяції пацієнток перенесла операцію, у результаті якої не залишилося видимих макроскопічних ознак захворювання. За результатами дослідження PRIMA, дані про перенесені первинні операції та обсяг уражень, що належать до залишкової хвороби після операції, не були чітко представлені. Звіт із дослідження PRIMA не включав аналіз підгруп, який би базувався на розподілі пацієнток за типом операції або проявами залишкової хвороби після операції, але показав, що користь від ВБП, пов'язана з підтримувальною терапією нірапарібом, була значущою як для тих, хто раніше переніс NACT, так і для тих, хто не отримав NACT<sup>754</sup>.



У дослідженнях SOLO-1, PAOLA-1 та PRIMA у більшості пацієнток було проведено щонайменше 6 циклів хіміотерапії на основі препаратів платини в межах первинного лікування (таблиця 20). У дослідженнях SOLO-1 і PAOLA-1 було дозволено застосовувати як схеми в/в введення, так і в/о / в/в схеми<sup>752,753</sup>. У NCCN Guidelines усі схеми в/в та в/о / в/в, рекомендовані для неоад'юvantної / ад'юvantної первинної хіміотерапії в пацієнток із серозним або ендометрійдним раком високого ступеня зложісності II–IV стадії, включають 6 циклів комбінованої хіміотерапії (див. *Принципи системної терапії: схеми первинної системної терапії* в алгоритмі).

За вимогами досліджень SOLO-1, PAOLA-1 та PRIMA пацієнтки мали досягти ПВ або ЧВ до початку підтримувальної терапії, і більшість із них мали ПВ після первинної системної терапії, хоча визначення ПВ та ЧВ між дослідженнями відрізнялися (таблиця 20). Аналізи підгруп у дослідженнях SOLO-1 і PRIMA показали, що користь від підтримувальної монотерапії інгібітором PARP щодо ВБП була значущою незалежно від глибини відповіді (ПВ порівняно з ЧВ) після системної терапії першої лінії<sup>752,754</sup>. У дослідженні VELIA не обов'язковою була ПВ або ЧВ пацієнток після первинної хіміотерапії як критерій для отримання підтримувальної терапії веліпарібом; у цьому дослідженні також не повідомляли про частоту відповіді на лікування в загальній популяції<sup>755</sup>.

Рекомендації NCCN щодо підтримувальної терапії бевацизумабом та інгібіторами PARP застосовні до пацієнток із ПВ (без ознак захворювання) або ЧВ після хірургічного зменшення об'єму пухлини та хіміотерапії, включно з пацієнтками, яким було виконано PDS із подальшою ад'юvantною хіміотерапією, а також пацієнткам, які отримували NACT. Підтримувальна терапія не рекомендується пацієнткам із прогресуванням або стабілізацією захворювання під час первинного лікування; цих пацієнток слід лікувати за допомогою

варіантів протирецидивної терапії, які наведено в підрозділі *Терапія перsistуючого захворювання або рецидиву* розділу алгоритму *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак*.

### ***Варіанти підтримувальної терапії, які більше не рекомендується до застосування***

#### **Підтримувальна терапія паклітакселом**

Спираючись на результати рандомізованого дослідження GOG-178, паклітаксел застосовували як варіант терапії після ремісії для пацієнток зі стадіями II–IV та ПВ після терапії першої лінії. У пацієнток з ПВ після перших 5–6 циклів комбінації препарату платини з паклітакселом у тих, хто отримав 12 додаткових циклів паклітакселу порівняно з 3 циклами, зберігалася перевага щодо ВБП (22 місяці порівняно з 14 місяцями;  $P = 0,006$ ), хоча значущого поліпшення ЗВ не спостерігалося<sup>959,960</sup>. Більш тривала підтримувальна терапія паклітакселом була пов'язана з більш високою частотою невропатії 2–3 ступеня та болю 3-го ступеня<sup>960</sup>. Отримані пізніше результати рандомізованих досліджень фази III показали, що в пацієнток із ПВ після першої лінії хіміотерапії на основі препаратів платини / таксану підтримувальна терапія паклітакселом (порівняно зі спостереженням) не поліпшувала ВБП або ЗВ та була пов'язана з вищими показниками шлунково-кишкової токсичності та невротоксичності<sup>961,962</sup>. Із цих причин рекомендації NCCN Guidelines більше не включають паклітаксел як варіант підтримувальної терапії після первинної хіміотерапії.

#### **Підтримувальна терапія пазопанібом**

Раніше пазопаніб був рекомендованим варіантом терапії після ремісії для пацієнток зі стадіями II–IV захворювання в разі досягнення ПВ після хіміотерапії першої лінії. Ця рекомендація базувалася на рандомізованому дослідженні фази III AGO-OVAR 16, у якому було

показано поліпшення ВБП в разі застосування пазопанібу порівняно з плацебо (17,9 порівняно з 12,3; ВР 0,77; 95 %-й ДІ 0,64–0,91;  $P = 0,0021$ ) у пацієнток зі стадією II–IV захворювання за FIGO та відсутністю ознак прогресування або перsistенції захворювання ( $> 2$  см) після хірургічного втручання в поєданні з хімітерапією препаратом платини й таксаном ( $\geq 5$  циклів)<sup>963,964</sup>. Пазопаніб належав до рекомендацій категорії 2В для терапії після ремісії, оскільки FDA не схвалило це показання<sup>965</sup>; лікування цим препаратом не призводило до підвищення 3В, а профіль безпечності викликав занепокоєння<sup>964</sup>. Результати аналізу безпечності в межах дослідження AGO-OVAR 16 показали, що застосування пазопанібу супроводжувалося значущим підвищеннем частоти деяких видів токсичності 3–4 ступеня, включно з артеріальною гіпертензією, нейтропенією, гепатотоксичністю, діареєю, стомлюваністю, тромбоцитопенією та долонно-підошовною еритродизестезією, і що багато із цих токсичних ефектів сприяли більш частому припиненню лікування (частота припинення лікування через ПЯ для пазопанібу порівняно з контрольною групою: 33,3 % проти 5,6 %)<sup>963</sup>. Недавній аналіз у межах дослідження AGO-OVAR 16 показав, що підтримувальна терапія пазопанібом була пов’язана з погіршенням ЯЖ, часто через персистентну діарею<sup>958</sup>. В установах — членах NCCN пазопаніб для підтримувальної терапії раку яєчників після первинної хімітерапії призначали дуже рідко або не призначали взагалі. Консенсус колегії NCCN підтримав видалення пазопанібу з варіантів підтримувальної терапії після хімітерапії першої лінії та досягнення ремісії.

### **Реакції на лікарські засоби**

Практично всі препарати в разі введення методом інфузії можуть спричинити побічні реакції, що класифікують як інфузійні або алергічні реакції та які можуть виникати під час або після інфузії (навіть через кілька днів)<sup>966–970</sup>. Препарати, застосовувані для лікування онкологічних захворювань, які найчастіше спричиняють побічні

реакції, включають карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, ліпосомальний доксорубіцин, оксаліплатин і паклітаксел<sup>970</sup>. Реакції на лікарські засоби можуть виникати як у разі в/в, так і в разі в/о введення цих засобів<sup>971</sup>. Більшість цих реакцій на лікарські засоби є інфузійними реакціями легкого ступеня, але можуть виникати більш тяжкі реакції гіперчутливості (алергічні) і загрозлива для життя анафілаксія<sup>971–974</sup>.

Симптоми (легких) інфузійних реакцій включають припливи, висип, гарячку, відчуття стиснення в грудній клітці, незначні зміни артеріального тиску, біль у спині та озноб (таблиця 24). Побічні реакції, викликані таксанами (тобто доцетакселом, паклітакселом) і біотерапевтичними засобами, як правило, є інфузійними реакціями легкого ступеня, часто зумовлені кремофором у складі паклітакселу і зазвичай виникають протягом перших кількох циклів лікування (хоча вони можуть спостерігатися під час будь-якої інфузії, незалежно від того, скільки попередніх циклів було введено). Інфузійні реакції легкого ступеня є частими в разі застосування паклітакселу (27 % пацієнток)<sup>975</sup>, проте реакції легкого ступеня можуть також виникати в разі застосування ліпосомального доксорубіцину<sup>976</sup>, доцетакселу або навіть препаратів платини (наприклад, карбоплатину, цисплатину).

Алергічні реакції (тобто справжня алергія на лікарські засоби) частіше зустрічаються в разі застосування препаратів платини, як-от карбоплатину (16 % пацієнток), цисплатину та оксаліплатину<sup>975,977</sup>, і, як правило, виникають після повторного застосування провокуючого препарату або, що трапляється рідше, після завершення початкової хімітерапії (тобто 6-го циклу із запланованих 6 циклів лікування)<sup>974</sup>. Симптоми алергічних реакцій включають висип, набряк, задишку (бронхоспазм), непритомність або переднепритомній стан, біль у грудній клітці, тахікардію, генералізовану кропив’янку / свербіж, зміни артеріального тиску, нудоту, блювання, озноб, зміни функції



кишечнику та іноді відчуття наближення смерті (таблиця 24). Симптоми алергічних реакцій можуть зберігатися й після припинення інфузії та (або) після лікувальних втручань. До пацієнток із підвищеним ризиком розвитку реакції гіперчувствливості (алергії) належать ті, хто: а) зазнає повторного введення препаратору після періоду без його застосування та після багаторазових циклів введення препаратору під час першого та подальших застосувань<sup>978,979</sup>; б) отримує препаратор внутрішньовенно замість перорального вживання або внутрішньоочеревинного введення; в) має алергію на інші лікарські засоби та г) мав алергічні реакції раніше. До тяжких

алергічних реакцій належать ті, які спричиняють задишку, зміни артеріального тиску, що потребують лікування, і шлунково-кишкові симптоми (наприклад, нудота, блювання). Анафілаксія — рідкісний тип дуже тяжкої алергічної реакції, яка може виникнути в разі застосування препараторів платини та таксанів (та дещо рідше в разі застосування інших препаратів), спричинити серцево-судинний колапс і загрожувати життю<sup>972,973,980</sup>. Загрозливі для життя алергічні реакції, як-от анафілаксія, відрізняються від інших тяжких реакцій гострим початком, генералізованою крапив'янкою, дихальною недостатністю та вираженою артеріальною гіпотензією (таблиця 24).

Discussion  
update in  
progress

**Таблиця 24. Реакції на лікарські засоби: симптоми**

Тяжкість реакції	Легка (інфузійна)		Тяжка (алергічна)		Загрозлива для життя (алергічна)	
Препаратор, що спричинив реакцію	Препаратори платини	Не належать до препаратів платини <sup>a</sup>	Препаратори платини	Не належать до препаратів платини <sup>a</sup>	Препаратори платини	Не належать до препаратів платини <sup>a</sup>
<b>Симптоми</b>						
Припливи	x	x				
Дерматологічні						
Висип	x	x				
Свербіж	x	x				
Генералізована крапив'янка					x	x
Біль у грудній клітці, животі, тазі чи спині		x		x		x
Респіраторні						
Утруднене дихання, задишка			x	x		
Дихальна недостатність					x	x
Серцево-судинний						
Зміни АТ, що вимагають лікування			x	x		
Тяжка артеріальна гіпотензія					x	x
Симптоми з боку ШКТ (наприклад, нудота, блювання)			x	x	x	x
Гострий початок					x	x
Відчуття наближення смерті, тривоги або чогось поганого				x		x
Симптоми часто швидко минають після припинення інфузії	x	x				

АТ — артеріальний тиск; ШКТ — шлунково-кишковий тракт.

<sup>a</sup> Таксан, ліпосомальний доксорубіцин або біотерапевтичні препарати.

#### **Підготовка до можливої реакції на лікарський препарат**

Пацієнток і членів їхніх сімей слід поінформувати щодо можливості виникнення реакції на лікарський препарат та її об'єктивних і суб'єктивних ознак. Пацієнток слід попередити про необхідність повідомляти про будь-які об'єктивні та суб'єктивні ознаки реакції на лікарський препарат, особливо після того, як вони залишили клініку

(наприклад, про відсточений висип). Лікарі та середній медичний персонал мають бути готові до можливості виникнення реакції на лікарський препарат кожного разу, коли пацієнці вводиться лікарський препарат. Необхідно скласти постійно діючі інструкції щодо негайного втручання в разі виникнення тяжкої реакції на лікарський препарат, а в приміщенні, де проводиться лікування, має бути

відповідне медичне обладнання на випадок виникнення реакції, що загрожує життю<sup>980</sup>. Адреналін (внутрішньом'язово 0,3 мл розчину 1 мг/мл / Епілен у шприц-ручці) слід застосовувати будь-якій пацієнти з артеріальною гіпотензією (системічний тиск < 90 мм рт. ст.) із іншими симптомами алергічної реакції / реакції гіперчувствливості або без них під час лікування будь-яким хіміотерапевтичним препаратом або незабаром після нього. У разі гострої зупинки серця й дихання слід дотримуватися стандартних реанімаційних заходів (спеціалізованої серцево-легеневої реанімації [ACLS]).

### Лікування реакцій на лікарські засоби

Наведено алгоритми лікування легких, тяжких і загрозливих для життя реакцій (узагальнено в таблиці 25)<sup>981</sup>. Ці алгоритми лікування реакцій на лікарські препарати також корисні для пацієнток з іншими видами раку жіночих статевих органів (наприклад, раком шийки матки, вульви та матки), які отримують карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, ліпосомальний доксорубіцин, оксаліплатин або паклітаксел. Рекомендації щодо лікування залежать від тяжкості реакції та типу препарату, що спричинив реакцію (препарати платини або такі, що не належать до препаратів платини, — таксан, ліпосомальний доксорубіцин або біотерапевтичні препарати; див. таблицю 25). Як правило, у разі виникнення реакції в пацієнтки інфузія має бути припинена. Єдиним винятком із цього правила є те, що інфузійні реакції легкого ступеня, які виникають під час першої інфузії

препаратору платини, можна усунути за допомогою зниження швидкості інфузії та призначення H1-гістамінблокатора (наприклад, дифенгідраміну або гідроксизину), і зазвичай вони зникають після припинення інфузії. На відміну від H1-гістамінблокаторів, як-от дифенгідраміну або гідроксизину, які рекомендуються для усунення реакцій на лікарські засоби незалежно від їхньої тяжкості, H2-гістамінблокатори, як-от циметидин і фамотидин, залишаються препаратами резерву для лікування тяжких або загрозливих для життя реакцій. Кортикостероїди також зазвичай залишають в резерві для лікування тяжких або загрозливих для життя реакцій, але вони можуть знадобитися в разі легких реакцій на препарати платини в пацієнток, які вже отримували препарат раніше, якщо симптоми не зникають швидко після введення H1-гістамінблокатора. Внутрішньом'язове (в/м) уведення адреналіну (епінефрину) рекомендується в разі виникнення загрозливих для життя реакцій, але іноді може знадобитися для лікування тяжких (але не загрозливих для життя) реакцій або легких реакцій на препарати платини, якщо симптоми реакції не реагують на інші втручання. Загрозливі для життя реакції потребують призначення кисню та бронхолітиків через небулайзер; також у разі загрозливих для життя реакцій на препарати платини може знадобитися болюсне введення сольового фізіологічного розчину. Слід дотримуватися стандартних реанімаційних заходів (спеціалізованої серцево-легеневої реанімації) у разі гострої зупинки серця й дихання<sup>982-985</sup>.

**Таблиця 25. Реакції на лікарські засоби: лікування**

Тяжкість реакції	Легка (інфузійна)		Тяжка (алергічна)		Загрозлива для життя (алергічна)	
Препарат, що спричинив реакцію	Препарати платини	Не належать до препаратів платини <sup>a</sup>	Препарати платини	Не належать до препаратів платини <sup>a</sup>	Препарати платини	Не належать до препаратів платини <sup>a</sup>
Перед застосуванням	0	≥ 1	≥ 0	≥ 0	≥ 0	≥ 0

Рекомендації щодо інфузії							
Зменшити швидкість інфузії	x						
Припинити інфузію		x	x	x	x	x	x
Рекомендована терапія							
H1-гістамінблокатор (наприклад, дифенгідрамін або гідроксизин)	x	x	x	x	x	x	x
H2-гістамінблокатори (наприклад, циметидин, фамотидин)				x	x	x	x
Кортикостероїди (наприклад, метилпреднізолон, гідрокортизон, дексаметазон)		За потреби		x	x	x	x
В/м адреналін		За потреби		За потреби	За потреби	x	x
Кисень				x	x	x	x
Бронхолітики через небулайзер				x	x	x	x
Болюсне введення фізіологічного сольового розчину						За потреби	

В/м — внутрішньом'язовий.

<sup>a</sup> Таксан, ліпосомальний доксорубіцин або біотерапевтичні препарати.

### Провокаційні проби на препарати та десенсибілізація

Рекомендації щодо проведення провокаційних проб на препарат і десенсибілізації залежать від кількості та тяжкості попередніх реакцій. У пацієнток, які мали легкі реакції на препарат, можуть розвинутись серйозні реакції під час повторного введення препарату, навіть у разі повільної інфузії<sup>975</sup>. Отже, для пацієнток із попередньою реакцією на препарат платини слід розглянути можливість консультації алерголога (або кваліфікованого онкофармаколога чи онкогінеколога) для призначення шкірних проб та оцінки сенсибілізації й можливого ризику більш тяжких реакцій у майбутньому<sup>975,981,986,987</sup>. Шкірні проби можуть давати хибнонегативні результати<sup>988,989</sup>. У випадках попередньої інфузійної реакції легкого ступеня на перше введення препарату платини або препарату іншого класу можна виконати провокаційну пробу на препарат, якщо пацієнтки, лікар і медичний персонал згодні із цим планом, пацієнту було проінструктовано

належним чином, основні показники її життєдіяльності залишаються стабільними, в клініці є обладнання для невідкладної допомоги, і пацієнтика отримала премедикацію H1-гістамінблокатором, кортикостероїдами (наприклад, метилпреднізолоном, дексаметазоном) та H2-блокаторами (наприклад, циметидином, фамотидином)<sup>990-993</sup>. Провокаційною пробою на препарати, що не належать до препаратів платини, після реакції легкого ступеня на першу інфузію є вповільнення швидкості інфузії. Зазвичай інфузію таксану можна відновити з набагато меншою швидкістю, а швидкість можна повільно збільшувати залежно від переносимості на розсуд лікаря<sup>975,994</sup>. У багатьох установах діють правила, що визначають, як повторно вводити препарат, якщо в пацієнта виникла реакція на попередню інфузію.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Зверніть увагу, що провокаційна проба на препарат методом повільної інфузії — не те саме, що й десенсибілізація.

Десенсибілізація — процес зменшення ймовірності реакції пацієнта у відповідь на алерген; він може розглядатися як варіант для пацієнток, що мали реакції на лікарські засоби<sup>970,994-996</sup>. Для пацієнток із алергічними реакціями літературна джерела пропонують різні протоколи десенсибілізації<sup>967,970,987,994,995,997-1001</sup>. З міркувань максимальної безпеки десенсибілізацію пацієнтки можна виконувати у відділенні інтенсивної терапії<sup>970,998</sup>. Здебільшого пацієнтки завершують протокол десенсибілізації з поодинокими неконтрольованими реакціями легкого ступеня (блíзько 90 %)<sup>970,999,1001-1003</sup>. У разі виникнення в пацієнтки подальших реакцій після першої реакції легкого ступеня або будь-яких тяжких або загрозливих для життя реакцій, як-от зміни артеріального тиску, задишка, тахікардія, поширення кропив'янка, анафілаксія або гіпоксія, відповідний препарат не слід застосовувати повторно, за винятком випадків, коли це здійснюється під наглядом і контролем алерголога або іншого спеціаліста з досвідом проведення десенсибілізації. Для пацієнток із подальшими реакціями після першої реакції легкого ступеня на препарат, що не належить до препаратів платини, слід розглянути можливість переходу на паклітаксел (зв'язаний з альбуміном) через медичну необхідність (тобто реакції гіперчутливості)<sup>1004,1005</sup> або можливість переходу на доцетаксел; проте немає даних, які б підтверджували доцільність переходу на інші таксани. Було зареєстровано перехресні реакції, що загрожують життю. Деякі реакції на паклітаксел можуть виникати через розчинник. У такому разі переход на паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, може знизити майбутні ризики. Дані, отримані щодо пацієнток із гіперчутливістю до препаратів платини, свідчать про те, що повторне призначення лікування на основі препаратів платини спричиняло реакції гіперчутливості приблизно в однієї третині пацієнток, хоча жодна з них не була тяжкою (ступінь ≥ 3), а виживаність була вищою

порівняно з пацієнтками, яких переводили на препарати інших класів<sup>1006</sup>.

У разі підозри на алергічну реакцію легкого ступеня та доцільності повторного введення препарату пацієнці слід провести десенсибілізацію перед продовженням хімітерапії, навіть якщо симптоми зникли<sup>968</sup>. Якщо в пацієнтки раніше виникала реакція на препарат, необхідно проводити десенсибілізацію перед кожною інфузією<sup>994-996</sup>. Отримані дані свідчать, що подовження інтервалів у графіку інфузій і застосування премедикації можуть знизити кількість реакцій гіперчутливості на карбоплатин<sup>978,1007</sup>.

### Променева терапія

Променеву терапію всієї черевної порожнини пацієнкам із епітеліальним раком яєчників, первинним перитонеальним раком і раком фаллопієвих труб в установах — членах NCCN призначають рідко. Її не включено як рекомендоване лікування в NCCN Guidelines щодо раку яєчників. Паліативна локалізована ПТ є варіантом контролю симптомів у пацієнток з рецидивним захворюванням (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак: терапія персистуючого захворювання або рецидиву в алгоритмі*)<sup>1008-1012</sup>. Після опромінення тазу пацієнтки набувають схильності до розвитку вагінального стенозу, що може погіршити сексуальну функцію<sup>1013</sup>. Для запобігання вагінальному стенозу або його лікування можна використовувати розширюачі піхви. Використання розширювача можна починати через 2–4 тижні після завершення променової терапії; застосовувати розширювачі можна впродовж необмеженого часу<sup>1014</sup>.

### **Рекомендації щодо подальшого спостереження**

Рецидив захворювання може бути ідентифікований клінічно (наприклад, тазовий біль, втрата маси тіла), біохімічно (наприклад,



підвищений рівень CA-125) та (або) за допомогою методів візуалізації. Стандартною рекомендацією після завершення первинної операції та хіміотерапії в пацієнток з будь-якою стадією раку яєчників (або раку фаллопієвих труб, або первинного перитонеального раку), які досягли ПВ, є моніторинг з подальшим спостереженням для виявлення рецидиву захворювання.

Рекомендації щодо моніторингу описані в алгоритмі; вони також застосовні до деяких LCOC (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак: моніторинг / Подальше спостереження* в алгоритмі). КТ, МРТ, ПЕТ/КТ з ФДГ грудної клітки / черевної порожнини/тазу, сканування ПЕТ з ФДГ (від основи черепа до середини стегна) і рентгенографію грудної клітки призначають за клінічними показаннями; візуалізаційні обстеження мають виконуватися з контрастуванням, якщо немає протипоказань<sup>1015-1018</sup>. Пацієнтки мають бути поінформовані про об'єктивні та суб'єктивні ознаки, що вказують на рецидив (наприклад, тазовий біль, здуття живота, раннє насичення, кишкова непрохідність, втрата маси тіла, стомлюваність). Пацієнток, які перенесли операцію зі збереженням фертильності, слід моніторувати за допомогою УЗД органів черевної порожнини та тазу (за наявності показань); питання про заключну операцію (категорія 2B) слід розглянути після завершення репродуктивної функції. В оновлення 2017 року (версія 1) колегія NCCN додала рекомендацію щодо довготривалого реабілітаційного лікування (див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування (NCCN Guidelines for Survivorship), доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Якщо рівень CA-125 спочатку був підвищений, рекомендується вимірювання рівня CA-125 або інших онкомаркерів. У європейському дослідженні із залученням декількох установ оцінювали використання CA-125 для моніторингу рецидиву раку яєчників після

первинної терапії<sup>1019,1020</sup>. Отримані дані свідчать про те, що раннє лікування рецидивів (на основі визначених рівнів CA-125 у безсимптомних пацієнток) не супроводжується збільшенням виживаності, проте призводить до зниження ЯЖ<sup>1021</sup>. У рекомендаціях SGO зазначено, що спиратися на рівні CA-125 під час активного спостереження необов'язково<sup>1017</sup>. Колегія NCCN уважає, що зазначене європейське дослідження має обмеження, і пацієнтки мають обговорювати плюси та мінуси моніторингу CA-125 зі своїми лікарями. З іншого боку, пацієнтки неохоче відмовляються від моніторингу<sup>1022</sup>. А втім, інші автори аналізували це дослідження більш докладно<sup>385,1023,1024</sup>.

### Ведення пацієнток із підвищеним рівнем CA-125

Лікування пацієнток із повною клінічною ремісією є дещо спірним питанням; до цієї категорії належать пацієнтки, у яких виявлено підвищення рівня CA-125 (під час стандартного моніторингу та подальшого спостереження) за відсутності об'єктивних чи суб'єктивних ознак рецидиву захворювання (наприклад, тазовий біль, здуття живота, кишкова непрохідність), що підтверджується негативним результатом гінекологічного огляду та негативним результатом КТ органів грудної клітки / черевної порожнини / тазу<sup>1025</sup>. Пацієнток, які ніколи не отримували хіміотерапію (жодного курсу), слід лікувати відповідно до рекомендацій для пацієнток із вперше діагностованим раком яєчників. Вони мають пройти візуалізаційні дослідження відповідно до клінічних проявів захворювання та хірургічне зменшення об'єму пухлини; лікування описано вище (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак: первинне лікування* в алгоритмі).

Протирецидивна терапія включає медикаментозну, променеву терапію або інше лікування, яке призначається для зменшення



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

пухлинного навантаження, контролю симптомів або збільшення тривалості та (або) якості життя в пацієнток із рецидивним захворюванням. Після документування підвищеного рівня CA-125 (тобто біохімічного рецидиву) медіана часу до клінічного рецидиву становить від 2 до 6 місяців. Отримані дані свідчать про те, що негайне лікування біохімічного рецидиву не приносить користі; тому негайне лікування є рекомендацією категорії 2B у NCCN Guidelines<sup>1019</sup>. Після біохімічного рецидиву рекомендовані варіанти включають участь у клінічному дослідженні, відсторонення лікування (тобто спостереження) до появи клінічних симптомів або негайне лікування (категорія 2B) (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: терапія персистуючого захворювання або рецидиву в алгоритмі*). Оскільки тамоксифен та інші гормонально-активні препарати мають прогнозовану частоту відповіді в пацієнток із рецидивним захворюванням, яке прогресувало після хімітерапії на основі препаратів платини<sup>1026</sup>, ці препарати часто призначають пацієнткам, у яких спостерігається лише підвищення рівня CA-125<sup>1027</sup> як доказ прогресування пухлини<sup>1028</sup>. Тамоксифен, інші гормональні препарати або інша протирецидивна терапія є прийнятними рекомендаціями для цієї клінічної ситуації (категорія 2B для всіх).

### Рецидивне захворювання

Прогноз вважають несприятливим: 1) для пацієнток, у яких спостерігається прогресування захворювання після застосування 2 послідовних схем хімітерапії без стійкого клінічного поліпшення (рефрактерне захворювання)<sup>1029</sup>; або 2) для пацієнток, у яких захворювання рецидивує менш ніж через 6 місяців (резистентне до препаратів платини). Зверніть увагу, що прогресування захворювання зазвичай визначається за допомогою критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)<sup>936,937</sup>. Члени колегії наголосили на

важливості участі в клінічних дослідженнях для виявлення препаратів, ефективних у цій групі пацієнток<sup>1030,1031</sup>. Оскільки в таких пацієнток захворювання було резистентним до первинної схеми індукційної терапії, зазвичай не рекомендується повторне лікування препаратами платини або паклітакселом. Хоча члени колегії не рекомендують повторне лікування препаратами платини, вони визнають, що зміна графіку лікування паклітакселом може привести до вторинної відповіді<sup>1032,1033</sup>. Перед призначенням будь-якого препарату в разі рецидивів лікар має вивчити метаболізм препарату (тобто чи виводиться препарат нирками або печінкою) і переконатися, що пацієнтика відповідає вимогам для застосування цього препарату (наприклад, що пацієнтика має належну функцію нирок або печінки). Під час вибору схеми післяопераційної хімітерапії слід керуватися клінічним судженням лікаря.

Варіанти для пацієнток із резистентним до препаратів платини захворюванням або для пацієнток зі стадіями захворювання від II до IV, які мають ЧВ, включають участь у клінічному дослідженні, протирецидивну терапію (див. розділ *Принципи системної терапії: прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (еключно з LCOC) / раку фалlopієвих труб / первинного перитонеального раку в алгоритмі*<sup>1034</sup> та (або) оптимальний підтримувальний догляду (див. Рекомендації NCCN Guidelines щодо паліативного догляду (NCCN Guidelines for Palliative Care), доступні на [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)). Попри те що паліативний догляд доречний на багатьох стадіях перебігу захворювання, оцінювання необхідності паліативного догляду є вкрай необхідним для пацієнток із захворюванням, резистентним до препаратів платини, які, імовірно, мають отримувати постійну системну терапію. Пацієнток із рецидивом через 6 місяців або більше після початкової хімітерапії вважають чутливими до препаратів платини<sup>1035,1036</sup>. Комбінована хімітерапія на основі препаратів платини загальним числом 6 циклів



є пріоритетною в разі першого рецидиву (категорія 1) у пацієнок із захворюванням, чутливим до препаратів платини (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: терапія перsistуючого захворювання або рецидиву* в алгоритмі); інші методи лікування рецидивів також можливі<sup>1036,1037</sup>. Можливі схеми лікування обговорюються в наступному розділі (див. розділ *Прийнятні методи лікування рецидивів* у цьому обговоренні).

Пацієнтам із раком яєчників часто призначають декілька курсів протирецидивної терапії. Слід бути обережними в разі призначення терапії пацієнкам, які отримують декілька послідовних курсів хіміотерапії, оскільки в них може спостерігатися надмірна токсичність і непереносимість доз препаратів, що використовуються для протирецидивної терапії першої лінії; отже, під час вибору дози слід спиратися на клінічну оцінку (див. розділ *Принципи системної терапії* в алгоритмі). Потенційні допоміжні паліативні, хірургічні та (або) підтримувальні процедури для окремих пацієнок узагальнено в алгоритмі (див. *Принципи хірургічного лікування* в алгоритмі)<sup>1038-1043</sup>. Вторинне циторедуктивне хірургічне втручання можна розглянути в пацієнок із рецидивом (рентгенографічним та (або) клінічним рецидивом) після тривалого безрецидивного періоду (6 місяців і більше)<sup>694,1044-1049</sup>. Проведений метааналіз показав, що в пацієнок із рецидивом захворювання, яким було проведено повне хірургічне зменшення об'єму пухлини, виживаність збільшується<sup>696</sup>. Тривалість безрецидивного періоду не було встановлено, хоча члени колегії погодилися, що він має становити не менше ніж 6 місяців до розгляду питання про операцію<sup>588,1050</sup>.

Хоча аналізи на чутливість / резистентність до хіміотерапевтичних засобів та (або) інші аналізи біомаркерів використовуються в деяких установах — членах NCCN, щоб допомогти у виборі хіміотерапії в

ситуаціях, коли є декілька еквівалентних варіантів хіміотерапії, поточний рівень доказовості (категорія 3) є недостатнім для заміни стандартної хіміотерапії<sup>1051,1052</sup>. Колегія NCCN уважає, що аналіз чутливості до хіміотерапевтичних засобів *in vitro* для вибору схеми хіміотерапії в разі рецидивного захворювання не слід рекомендувати через відсутність доказів (категорія 3) ефективності такого підходу. ASCO також не рекомендує використовувати аналізи на чутливість і резистентність до хіміотерапевтичних препаратів, за винятком клінічних досліджень<sup>1053</sup>. Зауважте, що рекомендація категорії 3 означає, що фахівці настійно не рекомендують таке втручання. Принаймні 3 різні установи — члени NCCN мають дати згоду на включення втручання категорії 3 до рекомендацій, інакше його буде видалено.

Незалежно від того, яку схему було обрано спочатку, повторну оцінку пацієнок слід проводити після 2–4 циклів хіміотерапії (залежно від препарату), щоб визначити, чи була в них хіміотерапія ефективною. Пацієнтки, у яких захворювання прогресує попри 2 послідовні схеми хіміотерапії без доказів клінічної користі, можуть не отримати користі від додаткової терапії<sup>1029</sup>. Рішення про підтримувальну терапію, додаткову терапію або участь у клінічному дослідженні слід ухвалювати суто індивідуально. Локалізована ПТ також може забезпечити ефективне паліативне лікування, коли джерело опромінення конфігурують для відповідності конкретним ділянкам локалізації пухлини із наявністю симптомів<sup>1008,1009</sup>.

### **Прийнятні методи лікування рецидивів**

Колегія NCCN уважає, що на сьогодні жоден хіміотерапевтичний засіб не може бути рекомендований як препарат вибору для лікування рецидивної карциноми яєчника. Деякі схеми та препарати є пріоритетними на основі думки експертів — перш за все, через знижену токсичність і (або) незначне підвищення ефективності (див.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

розділ *Принципи системної терапії: прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC) / раку фалlopієвих труб / первинного перитонеального раку в алгоритмі*<sup>877</sup>. У 2007 році було опубліковано метааналіз хімітерапії рецидивного раку яєчників<sup>1035</sup>. Протирецидивна терапія включає терапію (як-от медикаментозну, променеву або іншу), яка призначається в разі рецидиву раку для контролю симптомів і збільшення тривалості або якості життя за наявності клінічних, біохімічних або рентгенографічних ознак рецидиву раку після первинного лікування.

### Приоритетні методи лікування

Консенсус колегії NCCN щодо лікування рецидивного захворювання узагальнено в алгоритмі (див. розділ *Принципи системної терапії: прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC) / раку фалlopієвих труб / первинного перитонеального раку в алгоритмі*). У разі рецидиву, чутливого до препаратів платини, рекомендується комбінована хімітерапія на основі препаратів платини (категорія 1) загальним числом 6 циклів (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: терапія персистуючого захворювання або рецидиву в алгоритмі*)<sup>1035,1036</sup>. Для пацієнток із захворюванням, чутливим до препаратів платини, і непереносимістю комбінованої терапії пріоритетним засобом монотерапії є карбоплатин або цисплатин<sup>1036,1054,1055</sup>. Пріоритетні комбінації в разі рецидивного захворювання, чутливого до препаратів платини, включають карбоплатин / паклітаксел (категорія 1)<sup>1036</sup>, карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин (категорія 1)<sup>1056-1058</sup>, карбоплатин / паклітаксел щотижня<sup>760</sup>, карбоплатин / паклітаксел, зв'язаний з альбуміном (у разі гіперчутливості до таксанів), карбоплатин / доцетаксел<sup>1059,1060</sup>, карбоплатин / гемцитабін (ця схема, як було

показано, поліпшує ВБП)<sup>1036,1054,1055</sup>, цисплатин / гемцитабін або карбоплатин / гемцитабін / бевацизумаб<sup>1054</sup>.

Рекомендації категорії 1 щодо карбоплатину / ліпосомального доксорубіцину базуються на останніх даних і єдиному консенсусі колегії<sup>1056,1057,1061-1064</sup>. Схема карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин еквівалентна схемі карбоплатин / паклітаксел, але має інший профіль токсичності. Схема карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин легше переноситься; пацієнтки схильні припиняти терапію карбоплатином / паклітакселом частіше, ніж карбоплатином / ліпосомальним доксорубіцином. Інші комбіновані схеми, зокрема схеми з бевацизумабом, обговорюються в абзацах нижче. В оновленні 2017 р. (версія 1) колегія NCCN додала рекомендацію (категорія 2A) щодо застосування карбоплатину / паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, як протирецидивної терапії для пацієнток із чутливим до препаратів платини захворюванням і підтвердженою гіперчутливістю до таксанів. Попередні дані дослідження фази 2 із застосуванням карбоплатину / наб-паклітакселу в пацієнток, чутливих до препаратів платини, показали, що загальна частота відповіді становила 79 %; 39 % (15/38) пацієнток мали ПВ<sup>1065</sup>. У нещодавнє дослідження карбоплатину / паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, у пацієнток із пухлинами жіночих статевих органів включили 22 пацієнток із раком яєчників; схема добре переносилася, і в жодної пацієнтки не було зареєстровано реакцій гіперчутливості<sup>1005</sup>.

У разі резистентного до препаратів платини захворювання пріоритетними є препарати або схеми, що не містять препаратів платини (наприклад, доцетаксел, пероральний етопозид, гемцитабін, паклітаксел щотижня з пазопанібом або без нього, ліпосомальний доксорубіцин із бевацизумабом або без нього, паклітаксел щотижнево / бевазицумаб, топотекан із бевацизумабом або без



нього); зазвичай використовується кілька послідовних схем монотерапії<sup>943,1066</sup>. У дослідженні фази 2 (MITO-11) оцінювали щотижневе застосування паклітакселу з пазопанібом (або без нього) у пацієнток із резистентним до препаратів платини або рефрактерним до лікування раком яєчників пізніх стадій<sup>1066</sup>. Отримані дані вказують на те, що ВБП булавищою в групі паклітаксел / пазопаніб порівняно з групою, яка отримувала монотерапію паклітакселом (медіана 6,35 місяця (95 %-й ДІ, 5,36–11,02) порівняно з 3,49 місяця (2,01–5,66); ВР, 0,42 (95 %-й ДІ, 0,25–0,69);  $P = 0,0002$ ). Комбіновані схеми з бевацизумабом (дослідження AURELIA) описані далі в цьому розділі (див. підрозділ *Бевацизумаб у цьому обговоренні*). Комбінована терапія не є пріоритетною порівняно з монотерапією в разі резистентного до препаратів платини захворювання. В оновленні 2017 р. (версія 2) колегія NCCN роз'яснила цей момент, додавши виноску, у якій ідеться про те, що колегія рекомендує комбіновані схеми на основі препаратів платини в разі рецидивного захворювання, чутливого до препаратів платини, особливо під час першого рецидиву.

Частота відповіді на зазначені нижче препарати виявилася подібною: топотекан — 20 %<sup>1067</sup>; гемцитабін — 19 %<sup>1068,1069</sup>; ліпосомальний доксорубіцин — 26 %<sup>1068–1070</sup> і пероральний етопозид — 27 %<sup>1071</sup>. У пацієнток із резистентним до препаратів платини захворюванням частота відповіді на доцетаксел становить 22 %, а на паклітаксел у щотижневому режимі — 21 %<sup>1032,1072,1073</sup>. Згідно з повідомленнями, можна припустити, що щотижневе застосування топотекану менш токсичне, ніж щоденне<sup>1074,1075</sup>. Було показано, що паліативна хімітерапія зменшує симптоми в пацієнток із захворюванням, резистентним до препаратів платини<sup>1076</sup>.

### Інші потенційно ефективні препарати

Інші потенційно ефективні препарати включають альтретамін, капецитабін, циклофосфамід, доксорубіцин, іфосфамід, іринотекан, мелфалан, оксаліплатин, паклітаксел, паклітаксел, зв'язаний з наночастинками альбуміну (наб-паклітаксел), пеметрексед і вінорельбін (див. розділ *Принципи системної терапії: прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC) / раку фалlopієвих труб / первинного перитонеального раку в алгоритмі*)<sup>1073,1077–1081</sup>. Загальна частота відповіді на наб-паклітаксел становить 64 %<sup>1082</sup>. Частота відповіді на вінорельбін — 20 %<sup>1083,1084</sup>. Частота відповіді на альтретамін становить 14 %<sup>1085</sup>, на іфосфамід — 12 %<sup>1086</sup>, хоча доступної інформації про застосування цих препаратів у пацієнток із рефрактерним до паклітакселу захворюванням недостатньо. У пацієнток із резистентним до препаратів платини захворюванням частота відповіді на пеметрексед становить 21 %<sup>1032,1072,1073</sup>. Відповідним пацієнткам можна призначати монотерапію паклітакселом, наб-паклітакселом та оксаліплатином<sup>959,1036,1072,1087</sup>. Капецитабін є ефективним у лікуванні захворювання, резистентного до препаратів платини та таксанів<sup>1088</sup>. Також можна застосовувати інші алкілуючі препарати, зокрема циклофосфамід і мелфалан<sup>783,791</sup>. Крім того, гормональна терапія тамоксифеном або іншими препаратами, включно з інгібторами ароматази (як-от анастрозол та летрозол), ацетатом лейпроліду або ацетатом мегестролу, залишається доцільним варіантом терапії в пацієнток, які не переносять схеми цитотоксичної терапії або в яких не спостерігається на них відповіді<sup>1089–1095</sup>. Тривають дослідження нових препаратів для лікування захворювання, резистентного до препаратів платини<sup>1096</sup>. Колегія NCCN також рекомендує монотерапію пазопанібом (категорія 2B) як потенційно активну таргетну протирецидивну терапію в пацієнток, які демонстрували ПВ на початкову терапію<sup>1097</sup>. У дослідженні фази 2 за участю



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

36 пацієнток загальна частота відповіді на таку терапію становила 18%; реєструвалося підвищення аланінаміотрансферази (АЛТ) та аспартатаміотрансферази (АСТ) 3-го ступеня в декількох пацієнток (8%).

### Бевацизумаб

Спираючись на дослідження фази 2, члени колегії вважають, що монотерапія бевацизумабом є пріоритетним варіантом для пацієнток із рецидивним захворюванням (особливо з асцитом), що відображене в рекомендації категорії 2A щодо застосування монотерапії бевацизумабом в осіб як із чутливим, так і з резистентним до препаратів платини захворюванням<sup>542,943,1098,1099</sup>. Частота відповіді на монотерапію бевацизумабом становить близько 20%<sup>542,1098,1100-1103</sup>; така терапія може спричинити артеріальну гіпертензію, артеріальний тромбоз чи перфорацію кишечнику. Комбіновані схеми з бевацизумабом або монотерапія бевацизумабом протипоказані пацієнткам із підвищеним ризиком перфорації ШКТ<sup>825,1104</sup>. В оновленні 2017 р. (версія 2) колегія NCCN додала виноску про те, що доступні обмежені дані щодо ефективності бевацизумабу (як в монорежимі, так і в складі комбінованій терапії) як засобу протирецидивної терапії в пацієнток, які вже отримували бевацизумаб. Колегія NCCN додала ще одну виноску, яка пояснює, що бевацизумаб можна продовжувати як підтримувальну монотерапію до прогресування захворювання або появи неприйнятної токсичності, якщо в пацієнток спостерігається відповідь захворювання на початкову протирецидивну хімітерапію / інші схеми із застосуванням бевацизумабу, описані в подальших параграфах (див. розділ *Принципи системної терапії: прийнятні методи лікування рецидивів епітеліального раку яєчників (включно з LCOC) / раку фалlopієвих труб / первинного перитонеального раку в алгоритмі*).

У декількох рандомізованих дослідженнях фази 3 оцінювали комбіновану терапію з бевацизумабом для лікування рецидиву раку яєчників (наприклад, AURELIA, OCEANS)<sup>1104,1105</sup>. У дослідженні AURELIA оцінювали бевацизумаб у поєднанні з хімітерапією — ліпосомальним доксорубіцином, щотижневим введенням паклітакселу або топотеканом — порівняно з ізольованою хімітерапією без бевацизумабу в пацієнток із резистентним до препаратів платини раком яєчників пізній стадії. Для пацієнток, які отримували бевацизумаб / хімітерапію, первинна кінцева точка ВБП становила 6,7 місяців порівняно з 3,4 місяця для ізольованої хімітерапії. Медіана ЗВ становила 16,6 місяця для групи бевацизумаба / хімітерапії порівняно з 13,3 місяця для хімітерапії окремо; ВР для ЗВ складало 0,85 (95 %-й ДІ, 0,66–1,08,  $P < 0,174$ ). У разі застосування бевацизумабу частіше реєструвалися артеріальна гіпертензія та протеїнурія ( $\geq 2$  ступеня). Перфорацію ШКТ було зареєстровано в 2,2 % пацієнток, які отримували бевацизумаб. Спираючись на результати дослідження AURELIA, колегія NCCN рекомендує такі комбіновані схеми для пацієнток із резистентним до препаратів платини рецидивним раком яєчників: паклітаксел / щотижня / бевацизумаб, ліпосомальний доксорубіцин / бевацизумаб і топотекан / бевацизумаб<sup>1104,1106</sup>.

У рандомізованому дослідженні фази 3 (OCEANS) оцінювали схему карбоплатин / гемцитабін із бевацизумабом і без нього в пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивним раком яєчників, які раніше не отримували бевацизумаб. У дослідженні OCEANS ВБП булавищою в пацієнtok, які отримували хімітерапію / бевацизумаб, порівняно з тими, хто отримував ізольовану хімітерапію (12,4 порівняно з 8,4 місяця,  $P < 0,0001$ )<sup>1105</sup>. Остаточний аналіз виживаності не показав збільшення ЗВ в групі хімітерапії / бевацизумабу порівняно з групою ізольованої хімітерапії (бевацизумаб / хімітерапія: 33,6 місяця; ізольвана хімітерапія:



32,9 місяця; ВР, 0,95;  $P = 0,65$ )<sup>1107</sup>. Перфорацію ШКТ було зареєстровано у 2 пацієнток у групі хімітерапії / бевацизумабу. Одна пацієнка з групи хімітерапії / бевацизумабу померла від внутрішньочерепного крововиливу. В оновленні 2017 р. колегія NCCN змінила категорію рекомендації щодо застосування карбоплатину / гемцитабіну / бевацизумабу на категорію 2A (з категорії 2B) на підставі клінічного досвіду. Однак комбіновані схеми категорії 1 мають перевагу над цією схемою з бевацизумабом. Схема карбоплатин / гемцитабін / бевацизумаб не рекомендується пацієнткам із ризиком перфорації ШКТ.

У нещодавньому рандомізованому дослідженні фази 3 (GOG-0213) оцінювалася комбінована протирецидивна терапія карбоплатином / паклітакселом / бевацизумабом у пацієнток із рецидивним раком яєчників, чутливим до препаратів платини<sup>1108</sup>. У осіб, які отримували хімітерапію / бевацизумаб, медіана ЗВ була трохи вищою порівняно з групою, яка отримувала хімітерапію окремо (42,2 місяця (95 %-й ДІ, 37,7–46,2) порівняно з 37,3 місяця (32,6–39,7)) (ВР, 0,829; 95 %-й ДІ, 0,683–1,005;  $P = 0,056$ ). У більшості пацієнток в обох групах було принаймні по одному ПЯ 3-го ступеня або вище; 96 % (317/325) пацієнток у групі хімітерапії / бевацизумабу порівняно з 86 % (282/332) у групі хімітерапії окремо; найбільш поширеними з цих ПЯ були артеріальна гіпертензія, стомлюваність і протеїнурія. Дев'ять (3 %) випадків смерті, пов'язаної з лікуванням, сталися в групі бевацизумабу порівняно з 2 (1 %) випадками смерті в групі хімітерапії окремо. Спираючись на це дослідження, колегія NCCN в оновленні 2017 р. додала карбоплатин / паклітаксел / бевацизумаб як потенційно активну схему.

### Інгібітори PARP

#### Олапаріб

Наявні дані свідчать про те, що олапаріб (AZD2281), який є інгібітором PARP, ефективний у деяких пацієнток (у пацієнток з мутаціями генів *BRCA1* і *BRCA2* частота відповіді була вищою, ніж у *BRCA*-негативних пацієнtok), особливо в пацієнток із захворюванням, чутливим до препаратів платини<sup>938–943</sup>. Якщо захворювання резистентне або рефрактерне до препаратів платини, спостерігається нижча частота відповіді на олапаріб<sup>939,941</sup>. У дослідженні оцінювали олапаріб в осіб із рецидивним раком яєчників пізніх стадій; загальна частота відповіді становила 34 % (ПВ 2 % і ЧВ 32 %)<sup>1109,1110</sup>. FDA схвалило олапаріб для лікування пацієнток із раком яєчників пізніх стадій, які отримали 3 або більше ліній хімітерапії та мають генеративну мутацію гена *BRCA*<sup>1110,1111</sup>. Спираючись на результати цього дослідження та схвалення FDA, колегія NCCN рекомендує монотерапію олапарібом як протирецидивну терапію в пацієнток із раком яєчників пізніх стадій (чутливим або резистентним до препаратів платини), які отримали 3 або більше ліній хімітерапії та мають мутацію гена *BRCA* зародкової лінії (виявлену за допомогою тесту, схваленого FDA, або іншого валідованого тесту, проведеного в установі, схваленій відповідно до стандарту CLIA)<sup>1112</sup>.

Нещодавнє рандомізоване дослідження фази 3 (SOLO2/ENGOT-Ov21) оцінювало олапаріб (у таблетках) як підтримувальну терапію в пацієнток ( $n = 295$ ) із чутливим до препаратів платини серозним раком яєчників високого ступеня зложісності та мутаціями гена *BRCA*, які отримали 2 або більше ліній хімітерапії; у дослідження також були включені пацієнтки з ендометрійдним раком високого ступеня зложісності, первинним перитонеальним раком або раком фаллопієвих труб<sup>944</sup>. Дані показують, що медіана ВБП була достовірно вищою в осіб, які

отримували олапаріб (19,1 місяця (95 %-й ДІ, 16,3–25,7)), ніж у тих, які отримували плацебо (5,5 місяця (5,2–5,8), ВР 0,30 (95 %-й ДІ, 0,22–0,41),  $P < 0,0001$ ). Більшість пацієнток, які отримували підтримувальну терапію олапарібом, частіше мали серйозні ПЯ (18 % (35/195) порівняно з тими, хто отримував плацебо (8 % (8/99)). Найчастіші серйозні ПЯ (3 ступеня або вище) включали анемію (19 % (38/195) у групі олапарібу порівняно з 2 % (2/99) у групі плацебо), стомлюваність або астенію (4 % (8/195) порівняно з 2 % (2/99)) і нейтропенію (5 % (10/195) порівняно з 4 % (4/99)). У групі олапарібу одна (1 %) пацієнтки померла від ПЯ, пов’язаного з лікуванням (гострий мієлоїдний лейкоз). FDA нещодавно схвалило олапаріб (таблетки) як підтримувальну терапію для осіб із рецидивним епітеліальним раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком, які демонстрували ПВ або ЧВ на хімітерапію на основі препаратів платини.

Спираючись на результати цього дослідження (SOLO2/ENGOT-Ov21) та схвалення FDA, колегія NCCN в оновленні 2017 р. (версія 3) рекомендує розглядати олапаріб (таблетки) як підтримувальну терапію для пацієнток із раком яєчників, які отримали 2 або більше ліній хімієтерапії<sup>944</sup>. Зверніть увагу, що олапаріб для застосування за показаннями до підтримувальної та протирецидивної терапії змінив форму випуску з капсул (як було від початку схвалено FDA) на таблетки. Таблетки олапарібу (100 мг та 150 мг) не слід замінювати капсулами олапарібу (50 мг) через відмінності в дозуванні та біодоступності між формами випуску.

### Рукапаріб

Рукапаріб також є пероральним інгібітором PARP<sup>1113</sup>. У нещодавньому дослідженні фази 2 (ARIEL2) рукапаріб оцінювали як протирецидивну терапію в пацієнток із чутливим до препаратів платини раком яєчників<sup>1114</sup>. ВБП була вищою в пацієнток ( $n = 40$ ) із

мутаціями гена *BRCA* (12,8 місяця (95 %-й ДІ, 9,0–14,7)) порівняно з пацієнтками, у яких було виявлено ген дикого типу ( $n = 70$ ) (5,2 місяця (95 %-й ДІ, 3,6–5,5)) (ВР, 0,27; 95 %-й ДІ, 0,16–0,44,  $P < 0,0001$ ). У осіб, які отримували рукапаріб, серйозними ПЯ були тонкошикова непрохідність (10 (5 %) із 204 пацієнток), прогресування зложісного новоутворення (10 (5 %)) та анемія (9 (4 %)). Під час дослідження померло 3 пацієнтки (2 через прогресування захворювання, 1 через сепсис і прогресування захворювання); про випадки смерті, пов’язані з лікуванням, не повідомлялося. Спираючись на це дослідження та схвалення FDA, колегія NCCN рекомендує монотерапію рукапарібом як протирецидивну терапію для пацієнток із чутливим або резистентним до препаратів платини раком яєчників, які пройшли 2 або більше ліній хімієтерапії та мають мутації гена *BRCA* (мутацію слід виявляти методами, описаними вище)<sup>1114,1115</sup>. Колегія NCCN уважає, що рукапаріб є пріоритетним варіантом для пацієнток із резистентним до препаратів платини захворюванням, оскільки для цієї категорії пацієнток придатних варіантів обмаль. В об’єднаному аналізі загальна частота відповіді на лікування рукапарібом становила 66 % (52/79; 95 %-й ДІ, 54–76) для пухлин, чутливих до препаратів платини, та 25 % (5/20; 95 %-й ДІ, 9–49) для пухлин, резистентних до препаратів платини<sup>1113</sup>. У нещодавньому дослідженні фази 1–2 повідомлялося про частоту відповіді 59,5 % у пацієнток із чутливою до препаратів платини пухлиною та мутацією гена *BRCA*, які отримали від 2 до 4 курсів терапії<sup>1113</sup>.

### Нірапаріб

Нірапаріб є ще одним пероральним інгібітором PARP 1/2<sup>1116</sup>. У дослідженні фази 3 (NOVA) нірапаріб оцінювали як підтримувальну терапію в пацієнток із чутливим до препаратів платини раком яєчників, який демонстрував відповідь на протирецидивну терапію<sup>1116</sup>. В оновленні 2017 року (версія 1) колегія NCCN додала



рекомендацію виконувати повторне візуалізаційне дослідження, аналогічне попереднім, для оцінки відповіді. Отримані дані свідчать, що нірапаріб порівняно з плацебо збільшує ВБП незалежно від наявності в пацієнток мутації гена *BRCA*. Пацієнтки без генеративної мутації гена *BRCA*, які отримували нірапаріб, мали вищу ВБП (12,9 місяця порівняно з 3,8 місяця). На відміну від осіб без мутації гена, пацієнтки з генеративною мутацією гена *BRCA* мали значно вище збільшення ВБП (21,0 порівняно з 5,5 місяця) (ВР, 0,27; 95 %-й ДІ, 0,17–0,41). У осіб, які отримували нірапаріб, зазвичай повідомлялося про ПЯ 3 або 4 ступенів, включно з тромбоцитопенією (33,8 %), анемією (25,3 %) і нейтропенією (19,6 %). Спираючись на це дослідження та схвалення FDA, колегія NCCN в оновленні 2017 р. (версія 1) рекомендує нірапаріб як підтримувальну терапію для пацієнток із чутливим до препаратів платини захворюванням, які отримали 2 або більше ліній терапії на основі препаратів платини та демонстрували ПВ або ЧВ на останню лінію протирецидивної терапії<sup>1116,1117</sup>.

### Менш поширені форми раку яєчників

До LCOC належать карциносаркоми (МММТ), світлоклітинна карцинома, муцинозна карцинома, серозна карцинома низького (1-го) ступеня злюкісності / ендометрійдна епітеліальна карцинома, граничні епітеліальні пухлини, злюкісні пухлини строми статевого тяжа та злюкісні герміногенні пухлини<sup>139</sup>. Повна гістологічна класифікація раку яєчників ВООЗ описує різні типи LCOC (див. розділ *Гістологічна класифікацію ВООЗ в алгоритмі*)<sup>1</sup>. Система стадіювання раку яєчників AJCC/FIGO також використовується для визначення стадії LCOC (див. розділ *Стадіювання: таблиця 1* та інші таблиці зі стадіювання в алгоритмі). Члени колегії вважають, що визначення шляхів, які можуть бути терапевтичними мішенями в пацієнток із LCOC, має сенс через перспективи принципово нових підходів до лікування<sup>139</sup>. Однак дані щодо цих рідкісних гістологічних

типов обмежені, зважаючи на те, що вони рідко зустрічаються, тож буде складно отримати проспективні дані. Найбільш раціональними підходами до лікування цих пацієнток можуть стати клінічні дослідження для пацієнток, які відповідають критеріям включення, та індивідуальні плани лікування для тих, хто не відповідає таким критеріям. Різні схеми в/в та в/в / в/о хімітерапії, що використовуються в разі серозного раку яєчників із високим ступенем злюкісності, також можуть бути рекомендовані для пацієнток з LCOC; проте рекомендації для LCOC належать тільки до категорії 2А через обмеженість даних.

### Рекомендоване обстеження

Пацієнтки можуть отримати консультацію в установі — члені NCCN для отримання рекомендацій та лікування щодо об'ємного утворення малого тазу невизначеного походження або лікування злюкісної пухлини яєчника, із якої вже було взято біоптати. Багато таких пацієнток звертаються до установ — членів NCCN після того, як їм вже було проведено операцію в інших установах. Пацієнтки з об'ємним утворенням малого тазу невизначеного походження мають пройти обстеження та стадіювання, як описано в алгоритмі (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: обстеження в алгоритмі*). Діагноз LCOC часто ставиться тільки після хірургічного втручання з приводу підозрілого об'ємного утворення в малому тазу (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: первинне лікування в алгоритмі*). Отже, обстеження в разі LCOC аналогічне обстеженню для інших типів раку яєчників, за винятком того, що слід виміряти рівень онкомаркерів і провести інші тести для визначення конкретного патоморфологічного типу (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: обстеження в алгоритмі*). Онкомаркери можуть включати CA-125,



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

інгібін, бета-ХГЛ, альфа-фетопротеїн і карциноембріональний антиген (СЕА). Особам молодше 35 років із об'ємним утворенням в області малого тазу слід виміряти рівень АФП для виявлення герміногенних пухлин та виключення вагітності<sup>433-435</sup>. Оцінка шлунково-кишкового тракту рекомендується в разі муцинозного гістологічного типу пухлини, щоб визначити ймовірність метастазування прихованого первинного раку ШКТ в яєчники<sup>527</sup>. Особам, які бажають зберегти свою фертильність, рекомендується інтраопераційна оцінка заморожених зрізів яєчника (див. наступний розділ).

### **Хірургічне втручання**

На відміну від серозного епітеліального раку яєчників високого ступеня зложісності або МММТ у багатьох пацієнток з іншими LCOC пухлини виявляють на ранній стадії. Деякі пухлини можуть бути обмежені одним яєчником. Отже, деякі з цих пацієнток є кандидатами на операцію зі збереженням фертильності, яка може бути виконана лапароскопічно (див. розділ *Принципи хірургічного лікування в алгоритмі*)<sup>675,676,679,1118-1122</sup>. Хірургічне втручання зі збереженням фертильності може бути виконане (якщо це технічно можливо), якщо результати інтраопераційних заморожених зрізів є позитивними щодо наявності очевидних пухлин ранньої стадії та (або) пухлин низького ризику (тобто зложісні герміногенні пухлини, граничні епітеліальні пухлини, епітеліальні пухлини яєчників I стадії (клінічно), муцинозні пухлини I стадії (клінічно) або стромальні пухлини статевого тяжа I стадії (клінічно))<sup>675,676,679,1119-1122</sup>. Пацієнкам, які не мають бажання зберегти фертильність; пацієнкам із епітеліальним раком яєчників клінічних стадій II, III або IV; пацієнкам із пухлинами строми статевого тяжа клінічних стадій II, III або IV; або пацієнкам із МММТ слід виконати комплексне хірургічне стадіювання відповідно до рекомендацій щодо раку яєчників (див. розділ *Принципи хірургічного лікування в алгоритмі*).

Після встановлення діагнозу пухлини групи LCOC пацієнток, ймовірно, мали скерувати до установ — членів NCCN. Початкові рекомендації щодо хірургічного лікування залежать від конкретного гістологічного діагнозу. Часто пацієнкам проводили комплексне стадіювання (відповідно до стандартів хірургічного стадіювання GOG) та оперативне втручання з циторедукцією. У деяких випадках пацієнток скерують після *неповного* стадіювання (тобто матка та (або) придатки цілі, сальник не видалений, хірургічну стадію не задокументовано).

### **Світлоклітинна карцинома**

Світлоклітинні карциноми вважаються пухлинами високого ступеня зложісності; вони зустрічаються частіше, ніж інші LCOC<sup>562</sup>. Більшість світлоклітинних карцином є негативними щодо *WT1* та естрогенових рецепторів<sup>562</sup>. У рекомендаціях NCCN Guidelines представлений алгоритм для світлоклітинного раку (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: світлоклітинна карцинома яєчника та Гістологічна класифікація ВООЗ в алгоритмі*)<sup>1</sup>. Оскільки в пацієнток зазвичай діагностують світлоклітинний рак після патоморфологічного аналізу зразків, отриманих під час хірургічного втручання, обстеження на наявність підохрілих або пальпованих об'ємних утворень малого тазу проводиться до операції, як описано в алгоритмі (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак: обстеження в алгоритмі*).

Первинне лікування цих пацієнток включає заключну операцію з комплексним стадіюванням із подальшою післяопераційною терапією (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: світлоклітинна карцинома яєчника в алгоритмі*)<sup>1123</sup>. Хірургічне втручання зі збереженням фертильності не рекомендується для світлоклітинного раку стадій від IA до C. Було доведено, що лімфаденектомія в такому разі збільшує виживаність<sup>1124</sup>. Систему



стадіювання серозного раку яєчників високого ступеня злюкінності та первинного перитонеального раку також можна використовувати для світлоклітинного раку (див. *Стадіювання: таблиця 1 в алгоритмі*)<sup>547</sup>. Синдром Лінча супроводжується ризиком ендометрійдних карцином, світлоклітинних карцином і папілярних серозних карцином<sup>1125-1127</sup>. Для пацієнток зі стадіями від IA до IC рекомендованим післяопераційним лікуванням є стандартні в/в схеми таксан (паклітаксел або доцетаксел) із карбоплатином, які використовуються в разі серозного раку яєчників високого ступеня злюкінності<sup>1124</sup>. Хірургічне втручання зі збереженням фертильності та (або) спостереження / моніторинг можливі для пацієнток із односторонніми світлоклітинними граничними пухлинами (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкінним потенціалом)* в алгоритмі). Для пацієнток зі стадією світлоклітинного раку від II до IV до післяопераційного лікування належать стандартні схеми, які використовуються в разі епітеліального раку яєчників (наприклад, в/в введення карбоплатину з паклітакселом, доцетакселом або ліпосомальним доксорубіцином). У пацієнток із світлоклітинною карциномою пізніх стадій прогноз несприятливий<sup>1123,1124</sup>. Наявні дані свідчать про те, що для пацієнток зі світлоклітинною карциномою ефективність 6 або 3 циклів післяопераційної хімітерапії еквівалентна<sup>802,1128</sup>.

### **Муцинозна карцинома**

Муцинозні пухlinи не є типовими, оскільки вони можуть бути представлені дуже великими кістозними об'ємними утвореннями, які можуть заповнювати черевну порожнину та малий таз; ця форма часто передбачає муцинозний гістологічний тип. У пацієнток із муцинозною карциномою яєчника часто діагностують ранню стадію захворювання зі сприятливим прогнозом; 5-річна БРВ становить від 80 % до 90 %<sup>527,1129</sup>. Особи з муцинозними пухлинами зазвичай

звертаються за медичною допомогою в молодшому віці (20–40 років), ніж ті, в кого серозний рак яєчників високого ступеня злюкінності. У рекомендаціях NCCN Guidelines представлено алгоритм для муцинозної карциноми (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: муцинозна карцинома яєчника та Гістологічна класифікація ВООЗ в алгоритмі*)<sup>1</sup>. В оновленні 2017 р. (версія 1) колегія NCCN додала рекомендацію щодо хірургічного втручання зі збереженням фертильності, якщо воно не проводилося раніше, для окремих пацієнток зі стадіями захворювання від IA до C.

У пацієнток зазвичай діагностують муцинозну карциному після хірургічного втручання з приводу підозрілого об'ємного утворення в малому тазу (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак: первинне лікування* в алгоритмі). Отже, початкове обстеження аналогічне обстеженню в разі інших типів раку яєчників (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак: обстеження* в алгоритмі). Первинне лікування цих пацієнток включає заключну операцію з комплексним стадіюванням із подальшою післяопераційною терапією або спостереженням (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: муцинозна карцинома яєчника в алгоритмі*)<sup>527</sup>. Під час первинного хірургічного втручання в пацієнток із підозрюваною або підтвердженою муцинозною пухлиною яєчників також рекомендується виконати апендектомію. Хірургічне втручання зі збереженням фертильності є варіантом для деяких пацієнток із муцинозними пухлинами I стадії (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкінним потенціалом)* в алгоритмі). Систему стадіювання серозного епітеліального раку яєчників високого ступеня злюкінності та первинного перитонеального раку також можна використовувати



для муцинозних карцином (див. розділ *Стадіювання: таблиця 1 в алгоритмі*)<sup>547</sup>.

Додаткове обстеження включає оцінку ШКТ та визначення рівня СЕА в пацієнток із муцинозною гістологічною структурою пухлини, щоб з'ясувати, чи є в пацієнтки прихована первинна пухлина ШКТ з метастазами в яєчники, або первинна муцинозна карцинома яєчників (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фаллопієвих труб / первинний перитонеальний рак: обстеження в алгоритмі*)<sup>527</sup>.

Метастази в яєчники виявляються частіше, первинні муцинозні пухлини яєчників є досить рідкісними; досить складно відрізнити метастазиadenокарциноми в яєчники від первинної муцинозної карциноми<sup>574-576</sup>. Імуногістохімічний аналіз із фарбуванням на PAX8 може бути корисним<sup>574</sup>.

Післяоператійне спостереження та моніторинг рекомендуються для пацієнток із муцинозними пухлинами стадії IA або IB, оскільки більшість цих пухлин є доброкісними або граничними<sup>527,562</sup>. Для пацієнток із муцинозною карциномою стадії IC є такі варіанти післяоператійного лікування: 1) спостереження; 2) в/в введення карбоплатину з паклітакселом або доцетакселом; 3) 5-ФУ / лейковорин / оксаліплатин (схема, застосовувана в разі пухлин ШКТ); або 4) капецитабін / оксаліплатин (схема, застосовувана в разі пухлин ШКТ)<sup>527</sup>. Деякі клініцисти вважають схеми, застосовувані в разі пухлин ШКТ, прийнятними, оскільки муцинозні карциноми яєчників подібні до пухлин ШКТ<sup>1130</sup>. Для пацієнток із муцинозними карциномами стадій II–IV є такі варіанти післяоператійного лікування: 1) хімітерапія з використанням схем для лікування епітеліального раку яєчників (наприклад, в/в введення карбоплатину з паклітакселом, доцетакселом або ліпосомальним доксорубіцином); 2) 5-ФУ / лейковорин / оксаліплатин (схема, застосовувана в разі пухлин ШКТ) або 3) капецитабін / оксаліплатин (схема,

застосовувана в разі пухлин ШКТ). В оновлення 2017 р. (версія 1) колегія NCCN додала рекомендації щодо протирецидивної терапії муцинозних карцином: 1) 5-ФУ / лейковорин / оксаліплатин з бевацизумабом або без нього (категорія 2B для бевацизумабу) або 2) капецитабін / оксаліплатин.

Discussion  
Update in  
progress



### **Серозна карцинома низького ступеня злюкарінності**

Серозна карцинома низького ступеня злюкарінності є підтипов серозної карциноми, що патогістологічно відрізняється від серозної карциноми високого ступеня злюкарінності, яка частіше діагностується, має високий ступінь злюкарінності та становить менше 5 % випадків епітеліального раку яєчників<sup>139,1131</sup>. Серозна карцинома низького ступеня злюкарінності характеризується ядерною атипією від легкої до помірної і нараховує до 12 мітозів на 10 полів зору великого збільшення (high-powered field, HPF), водночас серозна карцинома високого ступеня злюкарінності характеризується вираженою ядерною атипією й нараховує більше 12 мітозів на 10 полів зору HPF<sup>560,1131,1132</sup>. Крім того, активуючі мутації генів сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase, MAPK) часто виявляються в разі серозних карцином низького ступеня злюкарінності, на відміну від високого; натомість мутації гена TP53 зазвичай супроводжуються розвитком серозних карцином високого, але не низького ступеня злюкарінності<sup>1133-1138</sup>. Серозні карциноми низького ступеня злюкарінності супроводжуються більш повільним, млявим перебігом захворювання й виявляються в молодшому віці, ніж серозні карциноми високого ступеня злюкарінності; але під час діагностики вони часто виявляються на пізній стадії<sup>560,579,1132,1139</sup>. Приблизно 60 % серозних карцином низького ступеня злюкарінності (порівняно з 2 % серозних карцином високого ступеня злюкарінності) також пов'язані із серозними граничними пухлинами (із низьким злюкарінним потенціалом)<sup>560</sup>. Лікування пацієнтів із серозними карциномами низького ступеня злюкарінності через такі відмінності зазвичай відрізняється від лікування пацієнтів із серозними карциномами високого ступеня злюкарінності, як описано нижче.

### **Первинне лікування**

Первинне лікування серозних карцином низького ступеня злюкарінності складається із заключної операції з комплексним стадіюванням із подальшою ад'ювантною терапією або спостереженням<sup>579</sup>. Зазвичай діагноз серозної карциноми низького ступеня злюкарінності ставиться за результатами комплексного патоморфологічного аналізу після початкової операції. Систему стадіювання серозного раку яєчників, раку фаллопієвих труб і первинного перитонеального раку високого ступеня злюкарінності також можна використовувати для серозного раку низького ступеня злюкарінності<sup>547</sup>. Серозні карциноми низького ступеня злюкарінності часто погано реагують на хімістерапію порівняно із серозними карциномами високого ступеня злюкарінності<sup>1140</sup>; тому неoad'ювантна хімістерапія має менш сприятливий прогноз у пацієнтів із серозною карциномою низького ступеня злюкарінності<sup>579</sup>.

У цьому документі рекомендації щодо ад'ювантної терапії стратифіковані за стадіями (див. LCOC-6). Післяопераційне спостереження є рекомендацією категорії 2A для пацієнтів зі стадіями IA та IB та рекомендацією категорії 2B для пацієнтів зі стадією IC. Декілька варіантів ад'ювантної системної терапії, зокрема схеми, що містять паклітаксел / препарати платини, рекомендуються для пацієнтів зі стадією IC або стадіями II–IV, хоча дані щодо схем системної терапії в пацієнтів із серозною карциномою низького ступеня злюкарінності загалом обмежені.

У пацієнтів із серозними карциномами низького ступеня злюкарінності може також виявитись ефективною підтримувальна гормональна терапія після ад'ювантної хімістерапії. Одне дослідження бази даних показало, що пацієнтки із серозною карциномою низького ступеня злюкарінності II–IV стадії, які отримували підтримувальну гормональну терапію після первинного оперативного втручання з циторедукцією та



хімітерапії першої лінії на основі препаратів платини, мали більш тривалу виживаність без прогресування захворювання (ВБП), ніж ті, хто не отримував підтримувальну гормональну терапію (медіана ВБП 64,9 порівняно з 26,4 місяця;  $P < 0,001$ )<sup>1141</sup>. Більшість пацієнток у дослідженні отримували летрозол (54,3 %), менша частка отримувала тамоксифен (28,6 %). З огляду на наведені дані, підтримувальна гормональна терапія (летрозол, анастрозол, екземестан, лейпроліду ацетат або тамоксифен) є рекомендацією категорії 2B у цьому документі.

Ад'ювантна гормональна терапія як заміна ад'ювантної хімітерапії є ще одним потенційним варіантом для цих пацієнток<sup>1142</sup>. Проте, оскільки проспективних даних на користь цього немає, у рекомендаціях цей варіант належить до категорії 2B. Зараз триває рандомізоване дослідження хімітерапії паклітакселом / карбоплатином з подальшою підтримувальною гормональною терапією порівняно з ізольованою гормональною терапією в пацієнток із серозною карциномою низького ступеня зложісності<sup>1143</sup>.

### Моніторинг / подальше спостереження за рецидивними захворюваннями

На жаль, у пацієнток із серозною карциномою низького ступеня зложісності, особливо на пізніх стадіях захворювання, може спостерігатися рецидив захворювання; тому потрібен постійний моніторинг таких пацієнток. Цей документ містить рекомендацію щодо моніторингу потенційного рецидиву серозної карциноми низького ступеня зложісності за допомогою візитів подальшого спостереження кожні 2–4 місяці протягом 2 років, потім кожні 3–6 місяців протягом 3 років, а після 5 років спостереження — щорічно (див. LCOC-7). Ці візити передбачають фізикальний огляд пацієнтки включно з гінекологічним оглядом. Рекомендується молекулярне дослідження пухлини, якщо воно не проводилося раніше; більш комплексне соматичне тестування може бути особливо

важливим за серозної карциноми низького ступеня зложісності, для якої затверджено обмежений перелік методів лікування. За клінічними показаннями також рекомендуються візуалізаційні дослідження та загальний аналіз крові та її біохімічний аналіз. СА-125 або інші онкомаркери слід оцінювати, якщо вони були підвищені на вихідному рівні. Скеруйте пацієнту на оцінку генетичного ризику, якщо цього не було зроблено раніше. Рекомендації щодо довготривалого реабілітаційного лікування пацієнток, які отримували лікування серозної карциноми низького ступеня зложісності, див. в Рекомендаціях NCCN Guidelines щодо догляду за пацієнтами після лікування (NCCN Guidelines for Survivorship) ([www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

### Протирецидивна терапія

NCCN Guidelines рекомендує декілька варіантів для пацієнток із рецидивною серозною карциномою низького ступеня зложісності (див. LCOC-7). Вторинна циторедукція може бути розглянута в пацієнток із тривалим періодом без ознак захворювання, ізольованими новоутвореннями, а не дифузним карциноматозом, виявленими під час візуалізаційного дослідження, і (або) непрохідністю кишечнику. Системна терапія — ще один варіант для цієї популяції пацієнток; однак у рекомендаціях наголошується, що не існує стандартної послідовності препаратів для лікування рецидивного захворювання. Отже, стан кожної пацієнтки слід оцінювати суто індивідуально, зважаючи на попередню терапію, тяжкість захворювання й молекулярний профіль пацієнтки та профіль відносної ефективності й токсичності системної терапії перед її початком. Рекомендована системна терапія для цієї популяції пацієнток включає хімітерапію (якщо вона раніше не використовувалася) і гормональну терапію<sup>579,1144</sup>.

Однак повідомлялося, що за умови рецидиву серозна карцинома низького ступеня зложісності може бути більш резистентною до



хімітерапії, ніж серозна карцинома високого ступеня злоякісності<sup>1145</sup>. Отже, потреба в ефективних варіантах системного лікування рецидивної серозної карциноми низького ступеня злоякісності залишається незадоволеною. Важливо відзначити, що нещодавні дослідження показали ефективність інгібіторів MEK у разі рецидивної серозної карциноми низького ступеня злоякісності. У відкритому рандомізованому дослідженні фази 2/3 оцінювалася ефективність і безпечність траметинібу, інгібітору MEK1/2, порівняно з п'ятьма варіантами стандартного лікування (паклітаксел, пегільзований ліпосомальний доксорубіцин, топотекан, летрозол або тамоксифен) у 260 пацієнток із рецидивною серозною карциномою низького ступеня злоякісності<sup>1146</sup>. Медіана ВБП становила 13,0 місяця в групі траметинібу порівняно з 7,2 місяця в групі стандартного лікування (ВР 0,48; 95 %-й ДІ, 0,36–0,64;  $P < 0,0001$ ). Загальна частота відповіді (ЗЧВ) у групі траметинібу становила 26 %, що було достовірно вище, ніж ЗЧВ в 6 % у групі стандартного лікування ( $P < 0,0001$ ). Найбільш частими побічними ефектами 3 або 4 ступеня, зареєстрованими в групі траметинібу, були шкірний висип, анемія, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота й стомлюваність. Через результати, що свідчать про вищу ефективність, про які повідомляється в цьому дослідженні, колегія NCCN рекомендує траметиніб як варіант категорії 2A для пацієнток із рецидивною серозною карциномою низького ступеня злоякісності.

Ефективність і безпечність іншого інгібітору MEK1/2, бініметинібу, оцінювали у відкритому дослідженні фази 3 в 303 пацієнток із рецидивною серозною карциномою низького ступеня злоякісності<sup>1147</sup>. Пацієнтки були рандомізовані для отримання або бініметинібу, або хімітерапії на вибір лікаря (physician's choice chemotherapy, РСС) — пегільзований ліпосомальний доксорубіцин, паклітаксел або топотекан. Медіана ВБП для групи бініметинібу становила 9,1 порівняно з 10,6 місяця в групі РСС (ВР 1,21; 95 %-й ДІ 0,79–1,86;

$P = 0,807$ ); тому згідно з незалежною центральною експертизою в заслібленому режимі (blinded independent central review, BICR) первинна кінцева точка ВБП не була досягнута в цьому дослідженні. Однак бініметиніб мав чисельну перевагу над РСС за деякими кінцевими точками, як-от ВБП за оцінкою місцевого дослідника (12,5 місяця у групі бініметинібу порівняно з 11,6 місяця у групі РСС) і ЗЧВ за даними BICR (16 % у групі бініметинібу порівняно з 13 % у групі РСС). Крім того, дані щодо ВБП та ЗЧВ за результатами ретроспективного (*post hoc*) аналізу показали, що відповідь на бініметиніб може бути пов'язана з наявністю мутації гена KRAS. Спираючись на ці дані, колегія NCCN рекомендує бініметиніб як варіант категорії 2B для пацієнток із рецидивною серозною карциномою низького ступеня злоякісності.

Нещодавно для пацієнток із рецидивною серозною карциномою низького ступеня злоякісності з мутацією *BRAF V600E* став доступним новий варіант. У червні 2022 року FDA в прискореному порядку схвалило селективний інгібітор BRAF дабрафеніб у комбінації з траметинібом для лікування дорослих і дітей (6 років і старше) із нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з мутацією *BRAF V600E*, у яких захворювання прогресувало попри попереднє лікування та не було прийнятних альтернативних варіантів лікування<sup>1148–1150</sup>. Це схвалення базувалося на результатах декількох досліджень; одним із них було відкрите непорівняльне дослідження NCI-MATCH фази 2 (підпротокол H), у якому дабрафеніб у комбінації з траметинібом оцінювали в пацієнтах із солідними пухлинами, лімфомою або множинною мієломою, у яких спостерігалося прогресування захворювання після/під час отримання принаймні одного курсу стандартної терапії<sup>1151</sup>. Із 29 пацієнток, включених у первинний аналіз, у п'яти була серозна карцинома низького ступеня злоякісності та в однієї — муцинозно-папілярна серозна аденокарцинома очеревини. ЗЧВ у загальній



популяції становила 38 %, ВБП — 11,4 місяця. Слід відмітити, що клінічна користь спостерігалася у всіх 6 пацієнток із первинним раком жіночих статевих органів; 5 пацієнток досягли часткової відповіді (ЧВ) (> 12 місяців для 3 пацієнток) і в 1 пацієнтки реєструвалася стабілізація захворювання (СЗ) протягом 8 місяців після лікування. З огляду на отримані результати, комбінація дабрафенібу та траметинібу була додана в рекомендації як варіант протирецидивної терапії категорії 2A для пацієнток із *BRAF V600E*-позитивними пухлинами (включно з серозною карциномою низького ступеня зложісності).

Крім варіантів, описаних вище, можна розглянути інші прийнятні методи системної протирецидивної терапії, перелічені в розділі рекомендацій *Принципи системної терапії* (OV-C, 8 із 11, й OV-C, 9 із 11, доступні на вебсайті <http://www.NCCN.org>). Участь у клінічних дослідженнях і спостереження є іншими рекомендованими варіантами для пацієнток із рецидивною серозною карциномою низького ступеня зложісності.

У відповідь на наявність принципово нових варіантів лікування рецидивної серозної карциноми низького ступеня зложісності колегія NCCN розробила нову сторінку алгоритму з рекомендаціями щодо лікування рецидивної серозної карциноми низького ступеня зложісності; докладніше див. в LCOC-7.

### Епітеліальна карцинома ендометрію

Розділ у розробці.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Злоякісні герміогенні пухлини

Ці злоякісні пухлини включають дисгерміноми, незрілі тератоми, ембріональні пухлини та пухлини ендодермального синуса (жовткового мішка) (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злоякісні герміогенні пухлини та Гістологічна класифікація ВООЗ в алгоритмі*)<sup>1</sup>. Здебільшого вони виникають у молодих осіб; захворювання в них часто виявляють на I стадії; медіанний вік під час установлення діагнозу становить від 16 до 20 років<sup>428,1152</sup>. Герміогенні пухлини є найчастішою пухлиною яєчників у цій віковій групі<sup>470</sup>. Рекомендоване обстеження може включати дослідження функції зовнішнього дихання, якщо розглядається питання призначення блеоміцину (див. розділ *Епітеліальний рак яєчників / рак фалlopієвих труб / первинний перитонеальний рак: обстеження в алгоритмі*)<sup>433,1153</sup>. У молодих осіб (< 35 років) з об'ємним утворенням у ділянці малого тазу рівні АФП можуть вказувати на наявність герміогенних пухлин<sup>433-435</sup>. Крім того, слід виключити й вагітність. Дисгенезія гонад є фактором ризику герміогенних пухлин<sup>470</sup>. Злоякісні герміогенні пухлини мають дуже сприятливий прогноз<sup>1154</sup>. Після відповідного лікування 5-річна виживаність становить понад 85 %<sup>1152,1155,1156</sup>.

### Лікування

Операція зі збереженням фертильності рекомендується всім пацієнткам, які хотять зберегти фертильність, незалежно від стадії (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злоякісні герміогенні пухлини в алгоритмі*)<sup>428,679,1156-1159</sup>. Хірургічне втручання в дитячому або підлітковому віці може відрізнятись від такого в дорослих (див. розділ *Принципи хірургічного лікування в алгоритмі*). У дітей чи підлітків із герміогенними пухлинами на ранній стадії комплексне стадіювання можна не проводити<sup>685,1160</sup>. Заключна операція з комплексним стадіюванням рекомендується як початкова операція для пацієнток, які не мають бажання зберегти фертильність

(див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злоякісні герміогенні пухлини в алгоритмі*)<sup>470</sup>. Систему стадіювання серозного раку яєчників і первинного перитонеального раку високого ступеня злоякісності також можна використовувати для злоякісних герміогенних пухлин (див. розділ *Стадіювання: таблиця 1 в алгоритмі*)<sup>547</sup>. Після комплексного хірургічного стадіювання для пацієнток із дисгерміномою I стадії або незрілою тератомою I стадії 1-го ступеня рекомендується спостереження з моніторингом<sup>1161</sup>. Якщо пацієнткам було виконано неповне хірургічне стадіювання, рекомендовані варіанти залежать від типу пухлини, результатів візуалізації та тестування на онкомаркери (наприклад, АФП, бета-ХГЛ), віку пацієнтки та її бажання зберегти фертильність (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злоякісні герміогенні пухлини в алгоритмі*). Пацієнток, які обрали операцію зі збереженням фертильності, за необхідності слід моніторувати за допомогою УЗД; заключну операцію (категорія 2В) слід розглядати після завершення репродуктивної функції.

Згідно з даними звітів європейських досліджень, зокрема в педіатричній практиці, у пацієнток із дисгерміномою I стадії або незрілою тератомою I стадії I ступеня, які перенесли операцію, спостереження, зокрема активне, є рекомендованим варіантом<sup>448,450,451,1162</sup>. Спостереження або хімітерапія можуть бути розглянуті для дітей або підлітків із окремими пухлинами стадії IA або IB (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злоякісні герміогенні пухлини в алгоритмі*)<sup>428,448,1162-1165</sup>. Пацієнкам із злоякісними дисгерміномами II-IV стадії або незрілими тератомами рекомендується післяопераційна хімітерапія (див. розділ *Принципи системної терапії: схеми системної терапії — злоякісні герміогенні пухлини / пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*).



Післяопераційна хімітерапія блеоміцином / етопозидом / цисплатином (bleomycin/etoposide/cisplatin, ВЕР) протягом 3–4 циклів (категорія 2В на користь 3 курсів проти 4) рекомендується в таких випадках: 1) ембріональні пухлини будь-якої стадії чи пухлини ендодермального синуса; 2) дисгерміноми II–V стадій або 3) незріла тератома стадії I, ступеня 2–3 або стадії II–IV (див. розділ *Принципи системної терапії: схеми системної терапії — зложісні геміногенні пухлини / пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*)<sup>1153,1166–1168</sup>. Якщо розглядається можливість використання блеоміцину, рекомендується дослідження функції зовнішнього дихання<sup>1153,1155</sup>. 4-циклова схема ВЕР (категорія 2А) рекомендується як стандартна схема лікування. Хоча більшість клініцистів уникають застосування 3-тижневої схеми ВЕР, деякі вважають, що 3-тижнева схема ВЕР (3 цикли) може бути корисною для пацієнтів із низьким ризиком або стадією 1 захворювання, хоча це рекомендація категорії 2В; для виявлення пухлин із низьким ризиком можна використовувати критерії Memorial Sloan Kettering Cancer Center<sup>444,448,1169–1175</sup>. В окремих пацієнтів із дисгерміномою стадій IV–III, для яких важливо мінімізувати токсичність, можна застосувати 3 курси етопозиду / карбоплатину (карбоплатин 400 мг/м<sup>2</sup> (AUC = ~ 5–6) у день 1 у поєднанні з етопозидом 120 мг/м<sup>2</sup> у дні 1–3 кожні 4 тижні протягом 3 курсів)<sup>1176</sup>. Зниження дози або відстручення введення не рекомендується навіть за наявності нейтропенії.

Рекомендації щодо активного спостереження за герміногенними пухлинами описані в алгоритмі (див. розділ *Активне спостереження, Зложісні геміногенні пухлини та пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*)<sup>1017</sup>. Пацієнтки, які досягли повної клінічної відповіді після хімітерапії, мають проходити клінічне спостереження кожні 2–4 місяці з визначенням рівня АФП та бета-ХГЛ (якщо вони були підвищені на вихідному рівні) протягом

2 років. Для пацієнтів із відхиленням рівнів онкомаркерів від норми та остаточним рецидивом захворювання варіант (категорії 2В) включають такі: 1) призначити високодозну хімітерапію<sup>1177</sup> або 2) розглянути можливість додаткової хімітерапії (див. розділ *Принципи системної терапії: схеми системної терапії — зложісні геміногенні пухлини / пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*). Настійно рекомендується скерувати таких пацієнтів до центру високоспеціалізованої медичної допомоги для консультації щодо трансплантації стовбурових клітин і проведення потенційно радикальної терапії. У декількох звітах про випадки захворювання передбачається, що в пацієнтів, які отримували хімітерапію з приводу герміногенних пухлин, згодом може розвинутися синдром тератоми, що росте<sup>1178–1181</sup>.

### Залишкове або рецидивне захворювання

Для пацієнтів із рентгенографічними ознаками залишкової пухлини (після операції та хімітерапії), але з нормальними рівнями АФП та бета-ХГЛ, слід розглянути можливість хірургічної резекції пухлини; спостереження з моніторингом також є варіантом. Під час визначення частоти візуалізаційних досліджень слід керуватися клінічним судженням лікаря<sup>1182</sup>. Подальші варіанти залежать від результатів: залишкова хвороба з ознаками зложісності, доброкісна тератома або некротична тканина (див. *Терапія перsistуючого захворювання або рецидиву* в розділі *Зложісні геміногенні пухлини в алгоритмі*). Для пацієнтів із остаточними ознаками залишкової хвороби та із персистентно підвищеним рівнем АФП та (або) бета-ХГЛ після хімітерапії першої лінії рекомендується схема TIP (паклітаксел, іфосфамід, цисплатин)<sup>1183</sup> або високодозна хімітерапія. Настійно рекомендується скерування до центру високоспеціалізованої медичної допомоги для потенційно радикального лікування<sup>1184</sup>. Серед дорослих пацієнтів було



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

проведено декілька невеликих досліджень типу випадок-контроль, але масштабні дослідження не проводились.

Пацієнток із рецидивом захворювання або залишковим злюйкінним новоутворенням після отримання лікування за кількома хіміотерапевтичними схемами можна лікувати методами протирецидивної терапії (див. розділ *Принципи системної терапії: схеми системної терапії — злюйкінні герміногенні пухлини / пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*), як-от високодозна потенційно радикальна хіміотерапія або TIP. Інші схеми включають VAC (вінкристин, дактиноміцин, циклофосфамід), VeIP (вінblastин, іфосфамід, цисплатин), VIP (етопозид, іфосфамід, цисплатин), цисплатин / етопозид, доцетаксел / карбоплатин, паклітаксел / карбоплатин, паклітаксел / гемцитабін, паклітаксел / іфосфамід, доцетаксел, паклітаксел, ПТ або лише підтримувальну терапію<sup>1171,1184-1188</sup>. Ці схеми протирецидивної терапії (див. розділ *Принципи системної терапії: схеми системної терапії — злюйкінні герміногенні пухлини / пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*) не можна узагальнити для всіх рідкісних гістологічних типів пухлин; тому пацієнток слід скеровувати до закладів високоспеціалізованої медичної допомоги для відповідного лікування.

### **Злюйкінні пухлини строми статевого тяжа**

Злюйкінні пухлини строми статевого тяжа зустрічаються рідко та включають гранульозоклітинні пухлини (найпоширеніші) і пухлини з клітин Сертолі — Лейдіга; вони зазвичай мають сприятливий прогноз<sup>660,1189</sup>. Більшість пацієнток із гранульозоклітинними пухлинами в момент виявлення мають ранню стадію захворювання; хвороба зазвичай має млявий перебіг<sup>659</sup>. Повна гістологічна класифікація раку яєчників ВООЗ включає різні типи пухлин строми статевого тяжа; важливо визначити, чи є пухлина строми статевого

тяжа доброкісною або злюйкінною (див. розділ *Гістологічна класифікація ВООЗ: злюйкінні пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*)<sup>1</sup>. Систему стадіювання серозного раку яєчників і первинного перитонеального раку високого ступеня злюйкінності також можна використовувати для пухлин строми статевого тяжа (див. розділ *Стадіювання: таблиця 1 в алгоритмі*)<sup>547</sup>.

Пацієнкам зі стадіями IA або IC пухлин строми статевого тяжа, які бажають зберегти фертильність, слід виконати хірургічне втручання зі збереженням фертильності (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злюйкінні пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*)<sup>658,659,1190,1191</sup>. Хоча повне стадіювання рекомендується для всіх інших пацієнток, лімфаденектомію можна не виконувати за макроскопічних ознак обмеження пухлини яєчником<sup>1192</sup>. Для пацієнток, які вибрали операцію зі збереженням фертильності, слід розглянути питання про заключну операцію (категорія 2B) після завершення репродуктивної функції. Варіанти післяопераційного лікування в NCCN Guidelines є рекомендаціями категорії 2B (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: злюйкінні пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*)<sup>1190</sup>. Для пацієнток із пухлинами I стадії високого ризику (роздрів пухлини, стадія 1C, низькодиференційована пухлина та розмір пухлини > 10–15 см<sup>467</sup>) рекомендації щодо післяопераційного лікування (усі належать до категорії 2B) включають спостереження; також можна розглянути можливість проведення хіміотерапії на основі препаратів платини<sup>1193</sup>. Спостереження рекомендується для пацієнток із хірургічно підтвердженою пухлиною I стадії низького ризику (тобто без ознак високого ризику) (див. розділ *Активне спостереження, Злюйкінні герміногенні пухлини та пухлини строми статевого тяжа в алгоритмі*). У пацієнток із гранульозоклітинними пухлинами, за якими ведеться спостереження, можна моніторувати концентрацію інгібіну, якщо вона була підвищена на вихідному рівні (категорія 2B). Для



пацієнток із пухлинами II–IV стадій рекомендовані варіанти (усі належать до категорії 2B) включають ПТ в разі обмеженого захворювання або хімітерапію на основі препаратів платини (пріоритетними є схема BEP або паклітаксел / карбоплатин)<sup>1194–1197</sup>.

Рекомендації щодо активного спостереження за злюкісними пухлинами строми статевого тяжа представлені в алгоритмі, що ґрунтуються на рекомендаціях SGO (див. розділ *Активне спостереження, Злюкісні геміногенні пухlinи та пухlinи строми статевого тяжа в алгоритмі*)<sup>1017</sup>. Пацієнкам із гранульозоклітинними пухлинами рекомендується тривале активне спостереження, оскільки такі пухlinи можуть рецидивувати через роки (наприклад, через 30 років)<sup>660,1158,1189,1198</sup>. Для пацієнток з пухлинами II–IV стадій, у яких згодом розвинувся клінічний рецидив, варіанти включають участь у клінічному дослідженні або протирецидивну терапію (див. розділ *Принципи системної терапії: схеми системної терапії — злюкісні геміногенні пухlinи / пухlinи строми статевого тяжа в алгоритмі*)<sup>1189,1198–1201</sup>. Цитотоксична протирецидивна терапія включає: доцетаксел, паклітаксел, паклітаксел / іфосфамід, паклітаксел / карбоплатин і схему VAC. Гормональна протирецидивна терапія включає: інгібтори ароматази, лейпролід і тамоксифен. Зауважте, що монотерапія бевацизумабом або лейпролідом є варіантом для пацієнток з рецидивними гранульозоклітинними пухлинами<sup>1201,1202</sup>. Також можна розглянути вторинну хірургічну циторедукцію. Паліативна локалізована ПТ також може бути корисною.

### Карциносаркоми (злюкісні змішані мюллерівські пухlinи)

МММТ — рідкісні пухlinи з несприятливим прогнозом; є найбільш агресивними пухlinами із зазначених в алгоритмі<sup>1203–1206</sup>. Більшість патоморфологів зараз вважають МММТ варіантом низькодиференціованого епітеліального раку яєчників

(метапластичної карциноми)<sup>566</sup>. Пацієнтки з МММТ не є кандидатами на операцію зі збереженням фертильності, незалежно від віку чи стадії. Систему стадіювання раку яєчників та первинного перitoneального раку також можна використовувати для МММТ (див. розділ *Стадіювання: таблиця 1 в алгоритмі*)<sup>547,1205</sup>.

Пацієнкам із МММТ рекомендується оптимальне хірургічне зменшення об'єму пухlinи (див. розділ *Принципи хірургічного лікування в алгоритмі*)<sup>1205,1207–1209</sup>. Після повного хірургічного стадіювання пацієнкам із МММТ I–IV стадій рекомендується післяопераційна хімітерапія із застосуванням декількох схем. Пацієнток із МММТ стадії I–IV або рецидивом можна лікувати з використанням тих самих схем первинної хімітерапії, які рекомендується для епітеліального раку яєчників; у межах оновлення 2017 р. (версія 1) колегія вирішила, що ці схеми хімітерапії є пріоритетними варіантами (див. розділ *Принципи системної терапії: схеми первинної системної терапії в алгоритмі*)<sup>566,1210–1215</sup>. Наприклад, пацієнкам із МММТ I–IV стадії рекомендується в/в введення карбоплатину з паклітакселом, доцетакселом або ліпосомальним доксорубіцином. Схема в/о хімітерапії, описана для раку яєчників, може бути використана для деяких пацієнток із МММТ. Інші рекомендовані варіанти післяопераційної хімітерапії включають цисплатин / іфосфамід (категорія 2A), карбоплатин / іфосфамід (категорія 2A) та іфосфамід / паклітаксел (категорія 2B)<sup>566,1203,1210,1216</sup>. Після лікування рекомендації щодо активного та подальшого спостереження за епітеліальним раком яєчників також використовуються для МММТ.



### Граничні епітеліальні пухлини (із низьким злюкісним потенціалом)

#### Діагностика

Граничні епітеліальні пухлини є рідкісними та потребують іншого лікування, ніж карциноми високого ступеня злюкісності (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі)<sup>1118,1217</sup>.

5-річна виживаність пацієнток із такими пухлинами перевищує 80 %<sup>1218</sup>. На відміну від пацієнток із однозначно інвазивною карциномою яєчників, особи з граничними епітеліальними пухлинами, як правило, молодші, часто в них діагностують I стадію захворювання й вони є кандидатами на хірургічне втручання зі збереженням фертильності<sup>1219,1220</sup>. Гранична пухлина — це первинне епітеліальне ураження з цитологічними характеристиками, що вказують на злюкісність, але без вираженої інвазії, із клінічно млявим перебігом і сприятливим прогнозом<sup>1221,1222</sup>.

Терміни, якими визначали граничні епітеліальні пухлини (також відомі як пухлини LMP або атипові проліферативні пухлини), змінювалися з роками<sup>562</sup>. Протоколи CAP 2016 та 2017 років із раку яєчників використовують термін «граничні» та не використовують термін LMP<sup>1223,1224</sup>. Граничні епітеліальні пухлини зазвичай серозні чи муцинозні; але можуть зустрічатися й інші гістологічні підтипи (див. розділ *Гістологічна класифікація ВООЗ* в алгоритмі)<sup>1,1118</sup>.

Характерною патологічною ознакою типового епітеліального раку яєчників є ідентифікація перитонеальних відсівів, які мікроскопічно та (або) макроскопічно проникають в очеревину. Границя епітеліальної пухлини може макроскопічно нагадувати інвазивний рак. Проте під час мікроскопічного дослідження не вдається виявити ознак вираженої інвазії пухлинних вузликів, хоча зрідка інвазивні відсіви пухлини (які продовжують відповідати діагнозу граничного

епітеліального ураження) можуть бути ідентифіковані патологоанатомом мікроскопічно.

#### Лікування

Хірургічне втручання є основним методом лікування граничних епітеліальних пухлин; воно включає стандартне хірургічне зменшення ракової пухлини яєчників або операцію зі збереженням фертильності залежно від оцінки пацієнтки з хірургічної точки зору та інших факторів (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі)<sup>1225</sup>. Рекомендації щодо лікування граничних епітеліальних пухлин залежать від гістологічних і клінічних характеристик, віку пацієнтки<sup>1220</sup> та наявності інвазивних відсівів. Пацієнтки мають бути оглянуті онкогінекологом. В установах — членах NCCN пацієнток піддають первинній оцінці з приводу об'ємного утворення малого тазу невизначеного походження або встановленого діагнозу граничної епітеліальної пухлини. Члени колегії NCCN не схильні рекомендувати агресивне лікування після операції; спостереження є одним із декількох можливих підходів<sup>1118,1226</sup>. Хоча система стадіювання епітеліального раку яєчників використовується для граничних епітеліальних пухлин, за рекомендаціями NCCN Guidelines для визначення необхідності післяопераційної терапії слід керуватися наявністю або відсутністю інвазивних відсівів (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі).

Пацієнтки з граничною епітеліальною пухлиною, які бажають зберегти фертильність, можуть пройти хірургічне втручання, обмежене ОСО (збереження матки, контралатерального яєчника та контралатеральної фалlopієвої труби) із резекцією залишкової пухлини<sup>675,676,1227</sup>. ДСО зі збереженням матки є варіантом для деяких



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

пациєнток. Якщо пацієнтика не виявляє бажання до проведення хірургічного втручання зі збереженням фертильності, рекомендується стандартне оперативне втручання з приводу раку яєчників (ТАГ, ДСО та хірургічне зменшення об'єму пухлини за потреби), а також резекція вогнищ залишкової хвороби. Отримані дані не показують збільшення виживаності в разі виконання лімфаденектомії та оментектомії для пацієнток із граничними епітеліальними пухлинами, хоча такі процедури призводять до встановлення більш пізньої стадії захворювання<sup>728,1228</sup>. Оцінку лімфатичних вузлів можна розглядати в кожному окремому випадку.

Для пацієнток із підтвердженими граничними епітеліальними пухлинами, які перенесли попередню операцію в неповному обсязі та (або) пухлини яких не були повністю стадійовані під час початкової лапаротомії, рекомендації залежать від того, чи є інвазивні відсіви й чи бажано зберегення фертильності (див. рядок «Попередня неповна хірургічна резекція» в розділі *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі). Пацієнткам, які хочуть зберегти фертильність, слід виконати операцію зі збереженням фертильності та резекцію вогнищ залишкової хвороби. Деякі клініцисти вважають, що поява інвазивних відсівів на поверхні очеревини в пацієнток із граничними епітеліальними пухлинами свідчить про менш сприятливий прогноз; отже, для таких пацієнток можна розглянути можливість післяопераційної хімітерапії за тими ж схемами, що й у разі серозного епітеліального раку яєчників низького ступеня (ступінь 1) (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі)<sup>1219,1220,1229</sup>. Після операції рекомендується в/в введення карбоплатину з доцетакселом або паклітакселом. Користь хімітерапії, в/о або в/в, у пацієнток із граничними епітеліальними пухлинами є спірним питанням.

Значення інвазивних відсівів залишається предметом подальших досліджень<sup>1118,1230</sup>. Користь післяопераційної хімітерапії не була продемонстрована для пацієнток, які не мають інвазивних відсівів, що можуть бути виявлені мікроскопічно<sup>1231</sup>. Хоча спостереження можливе для всіх пацієнток, воно є рекомендацією категорії 3 для пацієнток з інвазивними відсівами та рекомендацією категорії 2B для пацієнток без інвазивних відсівів (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі).

### Подальше спостереження

Рекомендації щодо лікування після операції залежать від наявності або відсутності інвазивних відсівів. Первинний терапевтичний підхід до пацієнток з інвазивними відсівами може включати лікування за тими ж схемами хімітерапії, що й у разі серозного епітеліального раку яєчників низького (1-го) ступеня злюкісності, або спостереження (категорія 3) (див. розділ *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі)<sup>1230</sup>. Пацієнтки з неінвазивними відсівами можуть перебувати під наглядом (категорія 2B) та контролюватись (див. підрозділ *Моніторинг / подальше спостереження* в розділі *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злюкісним потенціалом)* в алгоритмі)<sup>1219,1232</sup>. Пацієнток, які вибрали операцію зі збереженням фертильності, за потреби слід моніторувати за допомогою УЗД. Після завершення репродуктивної функції слід розглянути питання про заключну операцію (категорія 2B)<sup>1118</sup>.

### Рецидив

У разі клінічного рецидиву, якщо доречно, рекомендується оцінка випадку хірургом і хірургічне зменшення об'єму пухлини. Пацієнток з інвазивною карциномою низького ступеня злюкісності або



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

інвазивними відсівами з граничних епітеліальних пухлин можна лікувати з використанням тих самих рекомендацій, що й у разі серозного епітеліального раку яєчників низького (1-го) ступеня злоякісності; пацієнток з інвазивними відсівами високого ступеня злоякісності можна лікувати з використанням тих же рекомендацій, що й у разі епітеліального раку яєчників (див. підрозділ *Протирецидивна терапія* в розділі *Менш поширені форми раку яєчників: граничні епітеліальні пухлини яєчників (із низьким злоякісним потенціалом)* в алгоритмі). Пацієнткам із неінвазивним захворюванням рекомендують спостереження.

### Резюме

Епітеліальний рак яєчників є головною причиною смерті поміж інших типів раку жіночих статевих органів у США та п'ятою за частотою причиною смертності від раку серед жінок у країні. Більш ніж у 70 % пацієнток захворювання виявляють на пізніх стадіях. Дані літератури не свідчать на підтримку рутинного скринінгу на рак яєчників у загальній популяції, і рутинний скринінг на цей момент не рекомендується жодною професійною спільнотою. У цих рекомендаціях NCCN Guidelines обговорюються епітеліальний рак яєчників і LCOC, зокрема карциносаркоми (МММТ яєчника), світлоклітинні карциноми, муцинозні карциноми, серозні карциноми низького ступеня злоякісності / ендометріоїдні епітеліальні карциноми, граничні епітеліальні пухлини (також відомі як пухлини LMP), злоякісні пухлини строми статевого тяжа та злоякісні герміногенні пухлини. Первінний перитонеальний рак і рак фаллопієвих труб лікуються так само, як і епітеліальний рак яєчників.

Повна гістологічна класифікація раку яєчників ВООЗ описує різні типи LCOC. Члени колегії вважають, що визначення шляхів, які можуть бути терапевтичними мішенями в пацієнток із LCOC, має

сенс через перспективи принципово нових підходів до лікування. Однак дані щодо цих рідкісних гістологічних типів обмежені, зважаючи на те, що вони рідко зустрічаються, тож буде складно отримати проспективні дані. Найбільш раціональними підходами до лікування цих пацієнток можуть стати клінічні дослідження для пацієнток, які відповідають критеріям включення, та індивідуальні плани лікування для тих, хто не відповідає таким критеріям.

Більшість видів раку яєчників, включно з LCOC, діагностуються після патоморфологічного аналізу біопсійного або хірургічного зразка. З огляду на публікації про кращі наслідки хірургічного втручання, рекомендовано (категорія 1), щоб онкогінеколог виконував первинну хірургічну операцію. Первінне лікування в разі ймовірного раку яєчників складається з відповідного хірургічного стадіювання та хірургічного зменшення об'єму пухлини з подальшою системною хімітерапією в більшості (але не у всіх) пацієнток. Хірургічне зменшення об'єму пухлини є первинною рекомендацією для лікування пацієнток із клінічною стадією II, III або IV захворювання. У більшості пацієнток первинна операція має включати гістеректомію, ДСО та хірургічне зменшення об'єму пухлини за потреби. Процедури, які можна розглянути для застосування з метою оптимального хірургічного зменшення об'єму пухлини, включають радикальну дисекцію лімфатичних вузлів тазу, резекцію кишечнику та (або) апендектомію, лімфаденектомію, видалення діафрагмальної або інших поверхонь очеревини, спленектомію, часткову гепатектомію, часткову гастректомію або часткову цистектомію та (або) уретeroцистонеостомію, холецистектомію та (або) дистальну панкреатектомію. Більшості пацієнток проводять гістеректомію з ДСО, оментектомію та лімфаденектомію підозрілих / збільшених вузлів. Пацієнтки з невеликим обсягом залишкової пухлини після хірургічного зменшення об'єму пухлини з приводу інвазивного епітеліального раку яєчників або перитонеального раку



II або III стадії є кандидатами для в/о терапії. У цих пацієнток слід розглянути питання про встановлення в/о катетера під час первинної операції. В осіб із оптимально проведеним хірургічним зменшенням об'єму пухлини з приводу раку III стадії в/о хімітерапія призвела до отримання показника виживаності медіанною тривалістю 65,6 місяця. В осіб, які отримували схему паклітаксел щотижня / карбоплатин в ущільненому режимі дозування, медіана ЗВ становила 100,5 місяця.

Для молодої пацієнтки, яка бажає зберегти фертильність, ОСО (зі збереженням матки та контралатерального яєчника) і комплексного хірургічного стадіювання може бути достатньо в разі окремих односторонніх пухлин стадії I (стадії 1A та 1C, але не стадії 1B) та (або) пухлин яєчників низького ризику (тобто пухлини на ранній стадії, ступінь 1; граничні пухлини). Для пацієнток із пухлинами стадії IB, які хочуть зберегти фертильність, рекомендовано ДСО (зі збереженням матки) і комплексне хірургічне стадіювання.

Більшість пацієнток із епітеліальним раком яєчників отримують післяоперативну системну хімітерапію. Розгляд заходів паліативного догляду дoreчний на кількох стадіях перебігу захворювання. Рекомендації щодо початкової первинної системної терапії включають варіанти в/в терапії з в/о терапією (або без неї). Усі схеми (включно з комбінованою в/в / в/о хімітерапією) можна використовувати в разі епітеліального раку яєчників, первинного перитонеального раку та фаллопієвих труб; деякі з цих схем рекомендуються в разі певних LCOC. NACT можна розглядати (категорія 1) в пацієнток із об'ємним утворенням і лімфаденопатією на стадіях від III до IV або пацієнток, у яких хірургічне втручання становить високий ризик; онкогінеколог має провести оцінку відповідності таким критеріям до призначення NACT.

Для всіх пацієнток NCCN Guidelines рекомендують корекцію симптомів, оптимальний підтримувальний догляд і довготривале реабілітаційне лікування; за потреби пацієнток слід скерувати на оцінювання необхідності паліативного догляду. Пацієнтки мають бути поінформовані про об'єктивні та суб'єктивні ознаки, що вказують на рецидив, як-от тазовий біль, здуття живота, раннє насичення, кишкова непрохідність, втрата маси тіла, стомлюваність. Рецидив захворювання може бути ідентифікований клінічно (наприклад, тазовий біль, втрата маси тіла), біохімічно (наприклад, підвищений рівень CA-125) та (або) за допомогою методів візуалізації. NCCN Guidelines рекомендують низку різних схем і препаратів для протирецидивної терапії; деякі з них позначені як пріоритетні схеми. Пацієнтам із раком яєчників часто призначають декілька курсів протирецидивної терапії. Пацієнток із рецидивом через 6 місяців або більше після початкової хімітерапії вважають чутливими до препаратів платини. Пацієнток із рецидивом менше ніж через 6 місяців, вважають резистентними до препаратів платини. Комбінована хімітерапія на основі препаратів платини є пріоритетною в пацієнток із чутливим до препаратів платини захворюванням, особливо під час першого рецидиву. У разі захворювання, резистентного до препаратів платини, пріоритетними є препарати або схеми лікування, що не містять платини. Деякі з нововведень 2017 року: 1) карбоплатин / ліпосомальний доксорубіцин для терапії першої лінії; 2) нірапаріб та олапаріб для підтримувальної терапії та 3) рукапаріб, карбоплатин / паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, та карбоплатин / паклітаксел / бевацизумаб для протирецидивної терапії.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

### Рекомендована література

Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. &

Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. &

Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439.

Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.

Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.

Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187.

Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care, Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction

improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090.

Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. &

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227.

Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S9-13.

Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.

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;374:1331-1338.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.

Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S14-9.

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology

about the conservative management of ovarian malignant tumors. Int J Gynecol Cancer 2011;21:951-963.

Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;21:3194-3200. &

Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1992;10:718-726. &

Trimbos JB, 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;95:105-112.

Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2006;100:27-32. &

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1990;322:1021-1027. &

Публікації, позначені символом «&», є основою для алгоритмів.



### Використана література

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at: <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition/>.
2. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946210>.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987944>.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521830>.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
6. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:60-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718305>.
7. Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1511-1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751475>.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/).
9. Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;123 Suppl 24:5138-5159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205312>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed [date].
11. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325851>.
12. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883018>.
13. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017:611-705.
14. Skold C, Bjorge T, Ekbom A, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer* 2018;143:1858-1867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737528>.
15. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346467>.
16. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results



from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149:127-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482839>.

17. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018;362:k3609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257920>.

18. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer* 2018;142:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929490>.

19. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580 e581-580 e589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188769>.

20. Sung HK, Ma SH, Choi JY, et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:349-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27951628>.

21. McGuire V, Hartge P, Liao LM, et al. Parity and Oral Contraceptive Use in Relation to Ovarian Cancer Risk in Older Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1059-1063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197274>.

22. Huang Z, Gao Y, Wen W, et al. Contraceptive methods and ovarian cancer risk among Chinese women: A report from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 2015;137:607-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556333>.

23. Gay GM, Lim JS, Chay WY, et al. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian

cohort. *Cancer Causes Control* 2015;26:1561-1573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342607>.

24. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:96-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172878>.

25. Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829-4837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998548>.

26. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens Health* 2014;59:428-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066743>.

27. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602689>.

28. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1234-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517811>.

29. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011;12:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835693>.

30. Lokkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer* 2018;142:2435-2440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29349823>.

31. Stewart LM, Spilsbury K, Jordan S, et al. Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2018;55:110-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29935395>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

32. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, et al. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:8042-8059. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536354>.
33. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 2017;185:8-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941069>.
34. Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V, et al. Is Pelvic Inflammatory Disease a Risk Factor for Ovarian Cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:104-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672055>.
35. Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2017;28:415-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342087>.
36. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitksell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835-1842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684585>.
37. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:447-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7549798>.
38. Shen CC, Hu LY, Yang AC, et al. Risk of uterine, ovarian and breast cancer following pelvic inflammatory disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809870>.
39. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404857>.
40. Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. *Cancer Causes Control* 2017;28:385-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025764>.
41. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:667-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824371>.
42. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456-3465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031719>.
43. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD008215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31207666>.
44. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ* 2018;362:k2644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997145>.
45. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity Status-A Registry-based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:953-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108444>.
46. Stewart LM, Holman CD, Finn JC, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecol*



Oncol 2013;129:372-376. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385152>.

47. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. Post Reprod Health 2017;23:183-198. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720017>.

48. Huang T, Tworoger SS, Willett WC, et al. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2019;30:303-309. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30576422>.

49. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2015;45:1107-1115. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491203>.

50. Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. Int J Epidemiol 2016;45:884-895. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401727>.

51. Faber MT, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. Cancer Causes Control 2013;24:989-1004. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23456270>.

52. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Gaitskell K, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012;13:946-956. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863523>.

53. Gram IT, Lukanova A, Brill I, et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. Int J Cancer 2012;130:2204-2210. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678398>.

54. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. Cancer 2008;112:1169-1177. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213613>.

55. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. Gynecol Oncol 2006;103:1122-1129. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005245>.

56. Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. Reprod Toxicol 2019;90:88-101. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31472245>.

57. Gabriel IM, Vitonis AF, Welch WR, et al. Douching, Talc Use, and Risk for Ovarian Cancer and Conditions Related to Genital Tract Inflammation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019;28:1835-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31455671>.

58. Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Epidemiology 2018;29:41-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863045>.

59. Berge W, Mundt K, Luu H, Boffetta P. Genital use of talc and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev 2018;27:248-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079603>.

60. Gonzalez NL, O'Brien KM, D'Aloisio AA, et al. Douching, Talc Use, and Risk of Ovarian Cancer. Epidemiology 2016;27:797-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27327020>.

61. Cramer DW, Vitonis AF, Terry KL, et al. The Association Between Talc Use and Ovarian Cancer: A Retrospective Case-Control Study in Two US States. Epidemiology 2016;27:334-346. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689397>.



62. Houghton SC, Reeves KW, Hankinson SE, et al. Perineal powder use and risk of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214560>.
63. Terry KL, Karageorgi S, Shvetsov YB, et al. Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859 controls. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:811-821. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761272>.
64. Crawford L, Reeves KW, Luisi N, et al. Perineal powder use and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012;23:1673-1680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875750>.
65. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122:170-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721999>.
66. Chen Y, Wu PC, Lang JH, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. *Int J Epidemiol* 1992;21:23-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544753>.
67. Jervis S, Song H, Lee A, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet* 2014;51:108-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277755>.
68. Poole EM, Merritt MA, Jordan SJ, et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:429-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307531>.
69. Soegaard M, Frederiksen K, Jensen A, et al. Risk of ovarian cancer in women with first-degree relatives with cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266357>.
70. Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MP, et al. The BRCA1 c. 5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. *J Med Genet* 2018;55:15-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490613>.
71. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2018;150:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793803>.
72. Girardi F, Barnes DR, Barrowdale D, et al. Risks of breast or ovarian cancer in BRCA1 or BRCA2 predictive test negatives: findings from the EMBRACE study. *Genet Med* 2018;20:1575-1582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565421>.
73. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017;147:375-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888541>.
74. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precision Oncology* 2017;1:1-12. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.16.00066>.
75. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376175>.
76. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402-2416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>.
77. Brohet RM, Velthuizen ME, Hogervorst FB, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high



- proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *J Med Genet* 2014;51:98-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285858>.
78. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.
79. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015;313:1347-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.
80. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res* 2008;14:2861-2869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451254>.
81. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008;98:1457-1466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349832>.
82. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416853>.
83. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol* 2017;3:1702-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772289>.
84. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:491-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065618>.
85. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;55:65-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773421>.
86. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305:2304-2310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642682>.
87. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.
88. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188721>.
89. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol* 2019;153:452-462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733081>.
90. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2020;22:15-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337882>.
91. Karimi M, von Salome J, Aravidis C, et al. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families. *Hered Cancer Clin Pract* 2018;16:16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30386444>.
92. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol* 2019;5:51-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128536>.



93. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315354>.
94. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:1104-1107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964575>.
95. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720728>.
96. Castera L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018;20:1677-1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988077>.
97. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822267>.
98. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012;44:475-476; author reply 476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538716>.
99. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015;33:2901-2907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261251>.
100. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS One* 2013;8:e54772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372765>.
101. Arvai KJ, Roberts ME, Torene RI, et al. Age-adjusted association of homologous recombination genes with ovarian cancer using clinical exomes as controls. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341520>.
102. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-685. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31841383>.
103. Velazquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, et al. A PALB2 truncating mutation: Implication in cancer prevention and therapy of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast* 2019;43:91-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521987>.
104. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *J Med Genet* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32546565>.
105. da Costa ESCS, Cury NM, Brotto DB, et al. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics* 2020;13:21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32039725>.
106. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019;37:1305-1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964716>.
107. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209246>.
108. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-4709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728189>.



109. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-2663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711857>.
110. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.
111. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148771>.
112. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in a Group of 333 Patients. *Cancers (Basel)* 2018;10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30441849>.
113. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 2017;12:e0186043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053726>.
114. Plaskoinska I, Shipman H, Drummond J, et al. New paradigms for BRCA1/BRCA2 testing in women with ovarian cancer: results of the Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer (GTEOC) study. *J Med Genet* 2016;53:655-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208206>.
115. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30141832>.
116. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e48-e65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470623>.
117. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>.
118. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921157>.
119. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.
120. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014;32:3275-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.
121. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-1553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567435>.
122. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011;118:814-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392246>.
123. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-



pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.

124. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2010;124:195-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180014>.

125. Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, et al. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1702-1709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731090>.

126. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008;26:1331-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268356>.

127. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. Cancer 2018;124:952-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315498>.

128. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309326>.

129. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al. Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). J Ovarian Res 2019;12:50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31128592>.

130. Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, et al. Retrospective study of a 16-year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. Gynecol

Oncol 2019;153:326-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30894273>.

131. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, et al. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2018;30:463-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691126>.

132. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. Nat Commun 2017;8:1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061967>.

133. Kar T, Kar A, Dhal I, et al. Serous Tubal Carcinogenesis: The Recent Concept of Origin of Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma. J Obstet Gynaecol India 2017;67:432-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162958>.

134. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, et al. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. Gynecol Oncol 2016;143:231-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623252>.

135. Mittal N, Srinivasan R, Gupta N, et al. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. Indian J Pathol Microbiol 2016;59:481-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721278>.

136. Malmberg K, Klynning C, Floter-Radestad A, Carlson JW. Serous tubal intraepithelial carcinoma, chronic fallopian tube injury, and serous carcinoma development. Virchows Arch 2016;468:707-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003156>.

137. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. Gynecol Oncol 2015;139:568-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407480>.



138. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;1:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506137>.
139. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research, Board on Health Care Services, Institute of Medicine, et al. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016.
140. National Institutes of Health. A Study to Compare Two Surgical Procedures in Women With BRCA1 Mutations to Assess Reduced Risk of Ovarian Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251052>. Accessed Dec 10, 2020.
141. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457647>.
142. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078660>.
143. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Ovarian Cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer*. Vol. Clinical guideline [CG122]. Cardiff, Wales: National Collaborating Centre for Cancer; 2011.
144. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>.
145. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:484-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615684>.
146. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010;119:7-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692025>.
147. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011;117:742-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343791>.
148. Ore RM, Baldwin L, Woolom D, et al. Symptoms Relevant to Surveillance for Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2017;7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335512>.
149. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:114-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247022>.
150. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:222-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110551>.
151. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>.
152. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol* 2012;13:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524>.



153. Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, et al. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2017;147:291-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860006>.
154. Urban RR, Smith A, Agnew K, et al. Evaluation of a Validated Biomarker Test in Combination With a Symptom Index to Predict Ovarian Malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:233-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870706>.
155. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-2303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>.
156. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016;143:270-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27615399>.
157. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:e146-e149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832487>.
158. Expert Panel on Women's Imaging, Pandharipande PV, Lowry KP, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Ovarian Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S490-S499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101987>.
159. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:595-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450530>.
160. Committee Opinion No. 716 Summary: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:e146-e149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832487>.
161. Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, et al. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of Gynecologic Oncology recommendations for clinical practice. *Gynecol Oncol* 2015;137:280-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735256>.
162. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015;65:30-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581023>.
163. Moyer VA, Force USPST. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964825>.
164. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26:219-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084936>.
165. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>.
166. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 2013;132:2127-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065684>.
167. Marchetti C, De Felice F, Perniola G, et al. Screening program in ovarian cancer: A logical step in clinical management? A meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2018;42:235-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433824>.



168. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1207-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217079>.
169. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.
170. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. Obstet Gynecol 2009;113:775-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>.
171. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. BJOG 2014;121 Suppl 7:35-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488086>.
172. Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/5003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5003).
173. Barrett J, Jenkins V, Farewell V, et al. Psychological morbidity associated with ovarian cancer screening: results from more than 23,000 women in the randomised trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). BJOG 2014;121:1071-1079. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865441>.
174. Jenkins V, Fallowfield L, Langridge C, et al. Psychosocial Factors Associated With Withdrawal From the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening After 1 Episode of Repeat Screening. Int J Gynecol Cancer 2015;25:1519-1525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222482>.
175. Andersen MR, Drescher CW, Zheng Y, et al. Changes in cancer worry associated with participation in ovarian cancer screening. Psychooncology 2007;16:814-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225260>.
176. Blyuss O, Burnell M, Ryan A, et al. Comparison of Longitudinal CA125 Algorithms as a First-Line Screen for Ovarian Cancer in the General Population. Clin Cancer Res 2018;24:4726-4733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30084833>.
177. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, et al. Quality assurance and its impact on ovarian visualization rates in the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:228-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095052>.
178. Menon U, Ryan A, Kalsi J, 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;2062-2071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964255>.
179. Stott W, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Audit of transvaginal sonography of normal postmenopausal ovaries by sonographers from the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). F1000Res 2018;7:1241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345030>.
180. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911637>.
181. Fortner RT, Schock H, Le Cornet C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody



levels: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2018;142:1355-1360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159934>.

182. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:26-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042715>.

183. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>.

184. Urban RR, Pappas TC, Bullock RG, et al. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian cancer in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2018;150:318-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29929922>.

185. Teh BH, Yong SL, Sim WW, et al. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063463>.

186. Shimada K, Matsumoto K, Mimura T, et al. Ultrasound-based logistic regression model LR2 versus magnetic resonance imaging for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective study. *Int J Clin Oncol* 2018;23:514-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236181>.

187. Salim E, Zubairi AM, Danish SH, Ali U. Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28:440-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848419>.

188. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:424-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800772>.

189. Akinwunmi BO, Babic A, Vitonis AF, et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:1483-1490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237250>.

190. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res* 2017;23:3628-3637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143870>.

191. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1411-1420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240969>.

192. Lai T, Kessel B, Ahn HJ, Terada KY. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102249>.

193. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31:49-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213100>.

194. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-1342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426707>.



195. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1401-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893500>.
196. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:378-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945742>.
197. Zhang R, Pu W, Zhang S, et al. Clinical value of ALU concentration and integrity index for the early diagnosis of ovarian cancer: A retrospective cohort trial. *PLoS One* 2018;13:e0191756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401471>.
198. Wilson AL, Moffitt LR, Duffield N, et al. Autoantibodies against HSF1 and CCDC155 as Biomarkers of Early-Stage, High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:183-192. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141850>.
199. Kobayashi M, Sawada K, Nakamura K, et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types. *J Ovarian Res* 2018;11:81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219071>.
200. Chen F, Shen J, Wang J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res* 2018;10:1313-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861641>.
201. Russell MR, Graham C, D'Amato A, et al. A combined biomarker panel shows improved sensitivity for the early detection of ovarian cancer allowing the identification of the most aggressive type II tumours. *Br J Cancer* 2017;117:666-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664912>.
202. Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. *Genome Med* 2017;9:116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268796>.
203. Gschwantler-Kaulich D, Weingartshofer S, Rappaport-Furhauser C, et al. Diagnostic markers for the detection of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *PLoS One* 2017;12:e0189641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244844>.
204. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147:465-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800944>.
205. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288178>.
206. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 2011;32:1087-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863264>.
207. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420727>.
208. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2159-2166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368574>.
209. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258665>.



210. Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372036>.
211. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:303-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372029>.
212. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1289-1297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606739>.
213. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128:252-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178277>.
214. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:78 e71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055582>.
215. Bristow RE, Hodeib M, Smith A, et al. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:581 e581-588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942039>.
216. Goodrich ST, Bristow RE, Santoso JT, et al. The effect of ovarian imaging on the clinical interpretation of a multivariate index assay. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:65 e61-65 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530816>.
217. FDA 510(k) K081754: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Test); 2009. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K081754.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K081754.pdf).
218. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121:1226-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812456>.
219. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126262>.
220. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449677>.
221. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239238>.
222. Visvanathan K, Shaw P, May BJ, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30232083>.
223. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, et al. Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:463-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278312>.
224. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.
225. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2



carriers. Gynecol Oncol 2006;100:58-64. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137750>.

226. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. Br J Cancer 2004;90:1492-1497. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083174>.

227. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies. J Natl Cancer Inst 1996;88:1810-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961970>.

228. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.

229. Laokulrath N, Warnnissorn M, Chuangsawanich T, Hanamornroongruang S. Sectioning and extensively examining the fimbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube in routine practices, is it worth the effort? J Obstet Gynaecol Res 2019;45:665-670. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30506766>.

230. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.1.0: College of American Pathologists; 2020. Available at:  
<https://documents.cap.org/protocols/cp-female-reproductive-ovary-fallopian-20-1110.pdf>.

231. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.0.0: College of American Pathologists; 2018. Available at:  
<https://documents.cap.org/protocols/cp-female-reproductive-ovary-fallopian-18-protocol-1100.pdf>.

232. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.0.0.0: College of American Pathologists; 2017. Available at:  
<https://documents.cap.org/protocols/cp-ovary-fallopian-tube-peritoneum-2017-v1000.pdf>.

233. Bhyan SB, Wee Y, Liu Y, et al. Integrative analysis of common genes and driver mutations implicated in hormone stimulation for four cancers in women. PeerJ 2019;7:e6872. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205821>.

234. Zheng G, Yu H, Kanerva A, et al. Familial Ovarian Cancer Clusters with Other Cancers. Sci Rep 2018;8:11561. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069056>.

235. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. Int J Gynecol Cancer 2010;20:1531-1534. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119368>.

236. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. Eur J Surg Oncol 2006;32:1097-1100. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650962>.

237. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. Gynecol Oncol 2004;92:521-524. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766242>.

238. Kim H, Choi DH, Park W, et al. The association between non-breast and ovary cancers and BRCA mutation in first- and second-degree relatives of high-risk breast cancer patients: a large-scale study of Koreans. Hered Cancer Clin Pract 2019;17:1. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622657>.



239. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer* 2017;72:215-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049106>.
240. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2013;130:127-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562522>.
241. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281>.
242. Duffy DL, Antill YC, Stewart CJ, et al. Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425892>.
243. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2017;84:114-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802188>.
244. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80:395-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263938>.
245. Streff H, Profato J, Ye Y, et al. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist* 2016;21:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306910>.
246. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104:7-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962648>.
247. Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al. Uterine cancer in Jewish Israeli BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2019;125:698-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489631>.
248. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954295>.
249. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016;2:1434-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367496>.
250. Reitsma W, Mourits MJ, de Bock GH, Hollema H. Endometrium is not the primary site of origin of pelvic high-grade serous carcinoma in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2013;26:572-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080033>.
251. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, et al. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2018;150:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29716739>.
252. Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, et al. Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525912>.
253. Rambau PF, Duggan MA, Ghatare P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology* 2016;69:288-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799366>.
254. Kast K, Dobberschutz C, Sadowski CE, et al. Prevalence of Lynch syndrome in unselected patients with endometrial or ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:1299-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535758>.



255. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.
256. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 2018;283:430-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476569>.
257. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:105-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>.
258. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013;1-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423062>.
259. Harvey LFB, Abramson VG, Alvarez J, et al. Surgical Findings and Outcomes in Premenopausal Breast Cancer Patients Undergoing Oophorectomy: A Multicenter Review From the Society of Gynecologic Surgeons Fellows Pelvic Research Network. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821472>.
260. Nair N, Schwartz M, Guzzardi L, et al. Hysterectomy at the time of risk-reducing surgery in BRCA carriers. *Gynecol Oncol Rep* 2018;26:71-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30364812>.
261. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al. Assessing the Risk of Occult Cancer and 30-day Morbidity in Women Undergoing Risk-reducing Surgery: A Prospective Experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:837-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479170>.
262. Kucera E, Holub Z, Svobodova G. Laparoscopic oophorectomy either with or without hysterectomy for early breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:294-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713096>.
263. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601891>.
264. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.
265. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer--a population-based data linkage study. *Int J Cancer* 2014;134:2211-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127248>.
266. Manchanda R, Menon U. Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:34-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29252925>.
267. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer* 2017;123:1714-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334425>.
268. Gan C, Chenoy R, Chandrasekaran D, et al. Persistence of fimbrial tissue on the ovarian surface after salpingectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:425 e421-425 e416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610900>.
269. Tscherlichovsky R, Goodman A. Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act. *Oncologist*



2017;22:450-459. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314837>.

270. Ayres C, Ratnayake G, McNally O, Quinn M. Challenging Salpingectomy as a Risk-Reducing Measure for Ovarian Cancer: Histopathological Analysis of the Tubo-Ovarian Interface in Women Undergoing Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:703-707. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399030>.

271. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125:279-281. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560145>.

272. Oliver Perez MR, Magrina J, Garcia AT, Jimenez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol* 2015;24:335-344. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690823>.

273. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628372>.

274. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. *Int J Cancer* 2016;138:1076-1084. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378908>.

275. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:454-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840135>.

276. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:231-234. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>.

277. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013;121:709-716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635669>.

278. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas* 2010;66:310-314. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409655>.

279. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, et al. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:476-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863147>.

280. Bacha OM, Gregoire J, Grondin K, et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-risk French Canadian population. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:974-978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740003>.

281. Hall E, Finch A, Jacobson M, et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2019;152:145-150. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414741>.

282. Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. *Eur J Cancer* 2017;84:159-167. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818705>.

283. Chapman JS, Powell CB, McLennan J, et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2011;122:339-343. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531449>.

284. Challberg J, Ashcroft L, Laloo F, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-



oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. Br J Cancer 2011;105:22-27. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654687>.

285. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. J Clin Oncol 2006;24:3576-3582. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877724>.

286. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol 2005;23:6890-6898. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129845>.

287. Collins E, Strandell A, Granasen G, Idahl A. Menopausal symptoms and surgical complications after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study. Am J Obstet Gynecol 2019;220:85 e81-85 e10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321526>.

288. Chan JL, Senapati S, Johnson LNC, et al. Risk factors for sexual dysfunction in BRCA mutation carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Menopause 2019;26:132-139. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020253>.

289. Arts-de Jong M, DeJong CAJ, Hermens RP, et al. High demoralization in a minority of oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers influences quality of life. J Psychosom Obstet Gynaecol 2018;39:96-104. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28279121>.

290. Tucker PE, Saunders C, Bulsara MK, et al. Sexuality and quality of life in women with a prior diagnosis of breast cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Breast 2016;30:26-31. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592287>.

291. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol

2016;140:95-100. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545955>.

292. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Maturitas 2016;85:42-48. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857878>.

293. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, et al. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. Gynecol Oncol 2016;140:101-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597462>.

294. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. Gynecol Oncol 2011;121:163-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216453>.

295. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. Gynecol Oncol 2003;89:281-287. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713992>.

296. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. J Psychosom Obstet Gynaecol 1993;14:283-293. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142982>.

297. Heiniger L, Butow PN, Coll J, et al. Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. Fam Cancer 2015;14:105-115. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283514>.

298. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-



analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2018;132:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447915>.

299. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. JAMA Oncol 2018;4:1059-1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710224>.

300. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. Am J Clin Oncol 2018;41:313-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840041>.

301. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. Climacteric 2017;20:212-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509627>.

302. Siyam T, Ross S, Campbell S, et al. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. BMC Womens Health 2017;17:22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320467>.

303. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-7810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219936>.

304. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. Menopause 2018;25:1275-1285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358723>.

305. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc 2016;91:1577-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693001>.

306. Garcia C, Lyon L, Conell C, et al. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol 2015;138:723-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086567>.

307. Michelsen TM, Tonstad S, Pripp AH, et al. Coronary heart disease risk profile in women who underwent salpingo-oophorectomy to prevent hereditary breast ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:233-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169665>.

308. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol 2009;113:1027-1037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384117>.

309. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2008;70:200-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761549>.

310. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2007;69:1074-1083. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761551>.

311. Expert Panel on Women's Imaging, Atri M, Alabousi A, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms. J Am Coll Radiol 2019;16:S77-S93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054761>.

312. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. J Ultrasound Med 2017;36:849-863. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266033>.

313. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE, et al. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultrasound and MR imaging. Diagn Interv Imaging 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30177450>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

314. Expert Panel on Women's Imaging, Kang SK, Reinhold C, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol* 2018;15:S198-S207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724422>.
315. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:e244-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876153>.
316. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. *Diagn Interv Radiol* 2018;24:63-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467113>.
317. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol* 2017;27:2248-2257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27770228>.
318. Foti PV, Attina G, Spadola S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging* 2016;7:21-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671276>.
319. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183731>.
320. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:124-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423470>.
321. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625380>.
322. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229460>.
323. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;58:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922169>.
324. Akturk E, Dede M, Yenen MC, et al. Comparison of nine morphological scoring systems to detect ovarian malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:304-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189258>.
325. Abbas AM, Zahran KM, Nasr A, Kamel HS. A new scoring model for characterization of adnexal masses based on two-dimensional gray-scale and colour Doppler sonographic features. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6:68-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009729>.
326. Van Holsbeke C, Van Calster B, Valentin L, et al. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Clin Cancer Res* 2007;13:4440-4447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671128>.
327. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012;18:815-825. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114135>.
328. Shetty J, Saradha A, Pandey D, et al. IOTA Simple Ultrasound Rules for Triage of Adnexal Mass: Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69:356-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391744>.



329. Nunes N, Ambler G, Foo X, et al. Prospective evaluation of IOTA logistic regression models LR1 and LR2 in comparison with subjective pattern recognition for diagnosis of ovarian cancer in an outpatient setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:829-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976616>.
330. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.
331. Tongsong T, Wanapirak C, Tantipalakorn C, Tinnangwattana D. Sonographic Diagnosis of Tubal Cancer with IOTA Simple Rules Plus Pattern Recognition. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:3011-3015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172273>.
332. Piovano E, Cavallero C, Fuso L, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of different strategies to triage women with adnexal masses: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:395-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706929>.
333. Knafl A, Banas T, Nocun A, et al. The Prospective External Validation of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Simple Rules in the Hands of Level I and II Examiners. *Ultraschall Med* 2016;37:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126150>.
334. Alcazar JL, Pascual MA, Graupera B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:397-402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748432>.
335. Ruiz de Gauna B, Rodriguez D, Olartecoechea B, et al. Diagnostic performance of IOTA simple rules for adnexal masses classification: a comparison between two centers with different ovarian cancer prevalence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:10-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066289>.
336. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156740>.
337. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>.
338. Stukan M, Badocha M, Ratajczak K. Development and validation of a model that includes two ultrasound parameters and the plasma D-dimer level for predicting malignancy in adnexal masses: an observational study. *BMC Cancer* 2019;19:564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185938>.
339. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer* 2013;108:2448-2454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674083>.
340. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoordt K, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2013;129:377-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360924>.
341. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:226-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455203>.
342. Ma FH, Li YA, Liu J, et al. Role of proton MR spectroscopy in the differentiation of borderline from malignant epithelial ovarian tumors: A preliminary study. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353967>.
343. Zhuang Y, Wang T, Zhang G. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) Parameters in Benign and Malignant Ovarian



Tumors with Solid and Cystic Components. J Coll Physicians Surg Pak 2019;29:105-108. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700345>.

344. Ma X, Huang X, Chen C, Ding Y. A Preliminary Report Requiring Continuation of Research to Confirm Fallopian Tube Adenocarcinoma: A Non-Experimental, Non-Randomized, Cross-Sectional Study. Med Sci Monit 2018;24:5301-5308. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30059956>.

345. Yin B, Li W, Cui Y, et al. Value of diffusion-weighted imaging combined with conventional magnetic resonance imaging in the diagnosis of thecomas/fibrothecomas and their differential diagnosis with malignant pelvic solid tumors. World J Surg Oncol 2016;14:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744173>.

346. Fathi Kazerooni A, Nabil M, Haghigat Khah H, et al. ADC-derived spatial features can accurately classify adnexal lesions. J Magn Reson Imaging 2018;47:1061-1071. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901638>.

347. Zhang H, Zhang GF, He ZY, et al. Prospective evaluation of 3T MRI findings for primary adnexal lesions and comparison with the final histological diagnosis. Arch Gynecol Obstet 2014;289:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934242>.

348. Malek M, Oghabian Z, Tabibian E, et al. Comparison of Qualitative (Time Intensity Curve Analysis), Semi-Quantitative, and Quantitative Multi-Phase 3T DCEMRI Parameters as Predictors of Malignancy in Adnexal. Asian Pac J Cancer Prev 2019;20:1603-1611. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244278>.

349. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. J Am Coll Radiol 2013;10:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183551>.

350. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. AJR Am J Roentgenol

2010;194:311-321. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093590>.

351. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol 2007;110:201-214. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601923>.

352. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. Gynecol Oncol 2010;116:389-394. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926121>.

353. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1912-1920. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682935>.

354. Pfannenberg C, Konigsrainer I, Aschoff P, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2009;16:1295-1303. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252950>.

355. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. AJR Am J Roentgenol 2004;182:227-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684544>.

356. Moore RG, Blackman A, Miller MC, et al. Multiple biomarker algorithms to predict epithelial ovarian cancer in women with a pelvic mass: Can additional makers improve performance? Gynecol Oncol 2019;154:150-155. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30992143>.

357. Oranratantanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratanachat S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional



Ovarian Cysts. *Obstet Gynecol Int* 2018;2018:7821574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402106>.

358. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol* 2018;151:159-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149898>.

359. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, et al. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecologic tumors: A prospective population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216407>.

360. Abdalla N, Piorkowski R, Bachanek M, et al. Does the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Provide Better Diagnostic Performance Than HE4 and CA125 in the Presurgical Differentiation of Adnexal Tumors in Polish Women? *Dis Markers* 2018;2018:5289804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29849823>.

361. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, et al. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:346-350. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116243>.

362. Shen F, Lu S, Peng Y, et al. Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study. *Clin Chim Acta* 2017;471:119-125. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549533>.

363. Dolgun ZN, Kabaca C, Karateke A, et al. The Use of Human Epididymis 4 and Cancer Antigen 125 Tumor Markers in the Benign or Malignant Differential Diagnosis of Pelvic or Adnexal Masses. *Balkan Med J* 2017;34:156-162. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418343>.

364. Yildirim N, Dikmen Y, Terek MC, et al. Do preoperative serum vascular endothelial growth factor and migration-inhibitory factor predict the nature of the adnexal masses? A prospective-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:533-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758243>.

365. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J* 2016;31:336-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602187>.

366. Zhang P, Wang C, Cheng L, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717395>.

367. Moore RG, Hawkins DM, Miller MC, et al. Combining clinical assessment and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for the prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:547-551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449569>.

368. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141:303-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801941>.

369. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775843>.

370. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851871>.



371. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625139>.
372. Abdurrahman HA, Jawad AK, Alalafi SK. Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay. *J Ovarian Res* 2018;11:41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843758>.
373. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:82 e81-82 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970494>.
374. FDA 510(k) K150588: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Next Generation); 2016. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K150588.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150588.pdf).
375. FDA 510(k) K103358: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (ROMA); 2011. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K103358.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K103358.pdf).
376. American College of Obstetricians Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol* 2016;128:e210-e226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776072>.
377. Suh DH, Chang SJ, Song T, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e56. Available at:
378. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2018;22:1-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165935>.
379. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011;117:1298-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555961>.
380. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304524>.
381. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996584>.
382. Krivak TC, Tian C, Rose GS, et al. A Gynecologic Oncology Group Study of serum CA-125 levels in patients with stage III optimally debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal compared to intravenous chemotherapy: an analysis of patients enrolled in GOG 172. *Gynecol Oncol* 2009;115:81-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596139>.
383. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1395-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2620051>.
384. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The clinical correlates of serum CA125 in 169 patients with epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1989;60:634-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803938>.
385. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368726>.



386. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338-9343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361633>.

387. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. *Gynecol Oncol* 2003;89:233-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713985>.

388. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:177-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12088336>.

389. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996;7:361-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805927>.

390. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, et al. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. *J Clin Oncol* 1999;17:501-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080591>.

391. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19:4054-4057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600607>.

392. Fehm T, Heller F, Kramer S, et al. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 2005;25:1551-1554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033059>.

393. Menzel C, Dobert N, Hamscho N, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer.

Strahlenthaler Onkol 2004;180:497-501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292970>.

394. Nishimura H, Tashiro M, Hamaguchi K, et al. Significance of the serum CA125 level in recurrent ovarian cancer. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1992;18:37-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1320853>.

395. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004;58:24-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739059>.

396. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *Gynecologic Cancer Intergroup*. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1534-1535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995813>.

397. Wang Q, Wu Y, Zhang H, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. *Clin Lab* 2019;65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969083>.

398. Shen ZY, Shen AJ, Yang SL, Wu MF. Combination of Sonographic Morphology Score and Tumor Markers for Detecting Postoperative Recurrent Pelvic Ovarian Carcinoma: Compared With MRI Assessment. *Ultrasound Q* 2019;35:45-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672869>.

399. Lakshmanan M, Kumar V, Chaturvedi A, et al. Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary. *Indian J Cancer* 2019;56:216-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31389384>.

400. Furrer D, Gregoire J, Turcotte S, et al. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. *PLoS One* 2019;14:e0218621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220149>.



401. Yuan C, Li R, Yan S, Kong B. Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1026-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420303>.
402. Mi D, Zhang Y. Diagnostic and prognostic value of HE4 in female patients with primary peritoneal carcinoma. *Int J Biol Markers* 2018;1724600818796595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238835>.
403. Chudecka-Glaz A, Cymbaluk-Ploska A, Wezowska M, Menkiszak J. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients? *PLoS One* 2018;13:e0194270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584739>.
404. Chen L, Yang X, Abasi X, et al. The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer. *J BUON* 2018;23:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745088>.
405. Cao H, You D, Lan Z, et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:371-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569984>.
406. Vallius T, Hynninen J, Auranen A, et al. Postoperative human epididymis protein 4 predicts primary therapy outcome in advanced epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2017;39:1010428317691189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218038>.
407. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol* 2017;34:164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825178>.
408. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:827-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756722>.
409. Karlsen MA, Fago-Olsen C, Hogdall E, et al. A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer-a part of the Danish prospective pelvic mass study. *Tumour Biol* 2016;37:12619-12626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440204>.
410. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, et al. Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. *Oncol Lett* 2016;11:3967-3974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313725>.
411. Shen Y, Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2016;37:14765-14772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629144>.
412. Nassir M, Guan J, Luketina H, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study. *Tumour Biol* 2016;37:3009-3016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419591>.
413. Innao P, Pothisawan M, Pengsa P. Does Human Epididymis Protein 4 (HE4) Have a Role in Prediction of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4483-4486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797265>.
414. Vallius T, Hynninen J, Auranen A, et al. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014;35:12389-12395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190018>.
415. Piovano E, Attamante L, Macchi C, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1359-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054447>.
416. Braicu EI, Chekerov R, Richter R, et al. HE4 expression in plasma correlates with surgical outcome and overall survival in patients with first



ovarian cancer relapse. Ann Surg Oncol 2014;21:955-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217786>.

417. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? Gynecol Oncol 2013;128:579-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220563>.

418. Kong SY, Han MH, Yoo HJ, et al. Serum HE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2012;19:1707-1712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833668>.

419. Trudel D, Tetu B, Gregoire J, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. Gynecol Oncol 2012;127:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967799>.

420. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients. Eur J Gynaecol Oncol 2012;33:382-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091895>.

421. Schummer M, Drescher C, Forrest R, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. Gynecol Oncol 2012;125:65-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155417>.

422. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? Tumour Biol 2012;33:2117-2123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875782>.

423. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1040-1047. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738039>.

424. Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:338-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683503>.

425. Ferraro S, Robbiano C, Tosca N, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 in ovarian cancer follow-up. Clin Biochem 2018;60:84-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125544>.

426. Aarenstrup Karlsgaard M, Hogdall C, Nedergaard L, et al. HE4 as a predictor of adjuvant chemotherapy resistance and survival in patients with epithelial ovarian cancer. APMIS 2016;124:1038-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859687>.

427. Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1173-1180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987915>.

428. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007;25:2938-2943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.

429. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.

430. Loh AH, Gee KW, Chua JH. Diagnostic accuracy of preoperative alpha-fetoprotein as an ovarian tumor marker in children and adolescents: not as good as we thought? Pediatr Surg Int 2013;29:709-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23653236>.

431. Chow SN, Yang JH, Lin YH, et al. Malignant ovarian germ cell tumors. Int J Gynaecol Obstet 1996;53:151-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735296>.



432. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862-4866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050871>.

433. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.

434. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673525>.

435. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854>.

436. Madenci AL, Vandewalle RJ, Dieffenbach BV, et al. Multicenter pre-operative assessment of pediatric ovarian malignancy. *J Pediatr Surg* 2019;54:1921-1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867096>.

437. Capito C, Arnaud A, Hameury F, et al. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis: the need for a new diagnosis tree for suspected ovarian tumours. *J Pediatr Urol* 2011;7:367-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402494>.

438. Lim FK, Chanrachakul B, Chong SM, Ratnam SS. Malignant ovarian germ cell tumours: experience in the National University Hospital of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:657-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9919335>.

439. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol*

1998;22:1115-1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737245>.

440. de la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. *Gynecol Oncol* 2016;142:452-457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401840>.

441. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 2015;33:195-201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452439>.

442. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-3818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078494>.

443. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:746-751. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085675>.

444. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>.

445. Lopes LF, Macedo CR, Aguiar Sdos S, et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2016;34:603-610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729441>.



446. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Ascitic positive cytology and intraperitoneal metastasis in ovarian dysgerminoma. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:89-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624900>.
447. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3405571>.
448. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:465-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845>.
449. Pashankar F, Frazier AL, Kralio M, et al. Treatment of refractory germ cell tumors in children with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin: A report from the Children's Oncology Group AGCT0521 study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29697191>.
450. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-2143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561269>.
451. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:353-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>.
452. Zhang X, Shen D, Wang Y. Detection of the DICER1 hotspot mutation alongside immunohistochemical analysis may provide a better diagnostic measure for ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Pathol Res Pract* 2018;214:1370-1375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072170>.
453. Kitamura S, Abiko K, Matsumura N, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective study of 30 cases with respect to the expression of steroid synthesis enzymes. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541629>.
454. Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017;144:83-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871721>.
455. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology* 2018;50:178-189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275930>.
456. Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex cord-stromal tumours. *Histopathology* 2013;62:71-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240671>.
457. Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:94-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349790>.
458. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. *Semin Oncol* 2009;36:126-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332247>.
459. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2008;20:560-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106661>.
460. McCluggage WG, Young RH. Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). *Am J Surg Pathol* 2007;31:592-597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414107>.



461. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:3-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512597>.
462. Farkkila A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Mullerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors--A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015;137:1661-1671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808251>.
463. Brown J, Brady WE, Schink J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 2014;120:344-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166194>.
464. Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol* 2013;4:37-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426698>.
465. Lyubimova NV, Beyshembaev AM, Kushlinskiy DN, et al. Granulosa cell tumors of the ovary and inhibin B. *Bull Exp Biol Med* 2011;150:635-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235403>.
466. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105:365-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306349>.
467. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-1189. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488).
468. Burton ER, Brady M, Homesley HD, et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2016;140:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616224>.
469. 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;15:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>.
470. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341580>.
471. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol* 2012;8:55-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149035>.
472. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA'ovarian cancer study. *Pathology* 2008;40:487-492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604735>.
473. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1996;62:67-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690294>.
474. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. *Gynecol Oncol* 1990;39:26-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227570>.
475. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1990;39:16-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227569>.



476. Lenehan PM, Dembo AJ, Miceli PN, et al. Clinical correlations of carcinoembryonic antigen in post-operative patients with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 1986;7:389-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3576083>.
477. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Combined evaluation of some tumor associated antigens in the monitoring of integrated surgical and chemotherapeutic treatment of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1986;7:200-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465535>.
478. Buamah PK, Rake MO, Drake SR, Skillen AW. Serum CA 12-5 concentrations and CA 12-5/CEA ratios in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1990;44:97-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355747>.
479. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol* 1992;13:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1589694>.
480. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650684>.
481. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002111>.
482. Onda T, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016;64:22-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27323348>.
483. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904>.
484. Casper S, van Nagell JR, Jr., Powell DF, et al. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:154-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202143>.
485. Song T, Lee DH, Jung YW, et al. Elevated Preoperative CA125 or CA19-9 in Borderline Ovarian Tumors: Could It Be Suggestive of Advanced Stage or a Poor Prognosis? *Gynecol Obstet Invest* 2018;83:45-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571024>.
486. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging* 2016;16:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873307>.
487. Cho HY, Kyung MS. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study. *Med Sci Monit* 2014;20:1334-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073801>.
488. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:16-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873403>.
489. Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, et al. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:52-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852392>.



490. Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol* 2010;63:169-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154039>.
491. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Canavate-Solano C, et al. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:26-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048105>.
492. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312052>.
493. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Correlation of CA125 and CA19-9 serum levels with clinical course and second-look findings in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;28:278-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3479380>.
494. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544592>.
495. Uccella S, Mele MC, Quaglia L, et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol* 2018;149:263-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550182>.
496. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018;18:883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200903>.
497. Conrad LB, Awdeh H, Acosta-Torres S, et al. Pre-operative core muscle index in combination with hypoalbuminemia is associated with poor prognosis in advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2018;117:1020-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409111>.
498. Kumar A, Torres ML, Cliby WA, et al. Inflammatory and Nutritional Serum Markers as Predictors of Peri-operative Morbidity and Survival in Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:3673-3677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668859>.
499. Langstraat C, Cliby WA. Considerations in the surgical management of ovarian cancer in the elderly. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:12-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197271>.
500. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466363>.
501. Alphs HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1048-1053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876237>.
502. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:373-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484479>.
503. Laky B, Janda M, Bauer J, et al. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:642-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021596>.
504. Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, et al. Subjective versus objective nutritional assessment study in women with gynecological



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

cancer: a prospective cohort trial. Int J Gynecol Cancer 2004;14:220-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086719>.

505. Fuchs-Tarlovsky V, Alvarez-Altamirano K, Turquie-Sacal D, et al. Nutritional status and body composition are already affected before oncology treatment in ovarian cancer. Asia Pac J Clin Nutr 2013;22:426-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945413>.

506. Torres ML, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013;129:548-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523419>.

507. Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, et al. Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. Nutr Cancer 2016;68:772-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044606>.

508. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA, 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. Arch Gynecol Obstet 2011;284:445-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803205>.

509. Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, et al. Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2020;30:654-663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32241875>.

510. Purcell SA, Elliott SA, Kroenke CH, et al. Impact of Body Weight and Body Composition on Ovarian Cancer Prognosis. Curr Oncol Rep 2016;18:8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769113>.

511. Nordhausen K, Solass W, Demtroeder C, et al. Cachexia-anorexia syndrome in patients with peritoneal metastasis: an observational study. Pleura Peritoneum 2016;1:57-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911608>.

512. Mardas M, Jamka M, Madry R, et al. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian

cancer. Support Care Cancer 2015;23:1015-1023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270849>.

513. Aust S, Knogler T, Pils D, et al. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. PLoS One 2015;10:e0140403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457674>.

514. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. Med Oncol 2012;29:2005-2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735143>.

515. Miao Y, Li S, Yan Q, et al. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index in Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. Oncol Res Treat 2016;39:712-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855385>.

516. Dai Y, Liu M, Lei L, Lu S. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99:e21840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32957308>.

517. Santoso JT, Canada T, Latson B, et al. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. Obstet Gynecol 2000;95:844-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831978>.

518. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. N Engl J Med 1982;306:969-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6801515>.

519. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. Eur J Clin Nutr 2002;56:779-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122555>.



520. Hirsch S, de Obaldia N, Petermann M, et al. Subjective global assessment of nutritional status: further validation. *Nutrition* 1991;7:35-37; discussion 37-38. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1802183>.

521. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85:1001-1005. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478>.

522. Chantragawee C, Achariyapota V. Utilization of a Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment in Detecting a Malnourished Status in Gynecologic Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4401-4404. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797251>.

523. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, et al. Prognostic significance of the pretreatment prognostic nutritional index in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget* 2019;10:3605-3613. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31217896>.

524. Aletti GD, Garbi A, Messori P, et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol* 2017;144:468-473. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117100>.

525. Urbano-Ruiz A, Soares JM, Jr., da Motta EV, et al. When to perform palliative surgery in the treatment of ovarian cancer: a brief review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:532-534. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601045>.

526. Schorge JO, Bradford LS, Del Carmen MG. Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: Is it the past, present, or future? *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9:912-918. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252659>.

527. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma.

*Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S14-19. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341574>.

528. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2016;27:114-121. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487588>.

529. Timmermans M, van der Aa MA, Lalisang RI, et al. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018;150:446-450. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001834>.

530. Wilailak S, Chan KK, Chen CA, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. *J Gynecol Oncol* 2015;26:46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310857>.

531. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:103-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.

532. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014;349:g5920. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320247>.

533. Al-Asadi JN, Al-Maliki SK, Al-Dahhhan F, et al. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq. *Niger J Clin Pract* 2018;21:1254-1259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297555>.

534. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in



patients with suspected ovarian mass. *J Ovarian Res* 2017;10:55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806987>.

535. Abdulrahman GO, Jr., McKnight L, Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:376-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286794>.

536. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012;127:379-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835718>.

537. Hakansson F, Hogdall EV, Nedergaard L, et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:496-502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229703>.

538. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:163-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327881>.

539. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074998>.

540. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841-848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906018>.

541. Whitney CW, Spiro N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

542. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence

TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.

543. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213094>.

544. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452813>.

545. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604884>.

546. Kim KA, Park CM, Lee JH, et al. Benign ovarian tumors with solid and cystic components that mimic malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1259-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100129>.

547. Amin M, Greene F, Edge S. AJCC Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

548. Meinholt-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894303>.

549. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716157>.



550. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
551. Kobel M, Kaloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:203-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407318>.
552. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:41-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668549>.
553. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol* 2013;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.
554. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. *Pathol Oncol Res* 2011;17:551-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136228>.
555. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518912>.
556. Zeppernick F, Meinholt-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:839-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082067>.
557. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219974>.
558. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700937>.
559. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1168-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667538>.
560. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087669>.
561. Meinholt-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005;24:1053-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558012>.
562. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>.
563. Jin Z, Ogata S, Tamura G, et al. Carcinosarcomas (malignant mullerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:368-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501818>.
564. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, et al. Carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 1998;29:82-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445138>.
565. Menon S, Deodhar K, Rekhi B, et al. Clinico-pathological spectrum of primary ovarian malignant mixed mullerian tumors (OMMMT) from a



tertiary cancer institute: A series of 27 cases. Indian J Pathol Microbiol 2013;56:365-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441223>.

566. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S55-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341582>.

567. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. Nat Commun 2019;10:4965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672974>.

568. Pang A, Carbini M, Moreira AL, Maki RG. Carcinosarcomas and Related Cancers: Tumors Caught in the Act of Epithelial-Mesenchymal Transition. J Clin Oncol 2018;36:210-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220296>.

569. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. Am J Surg Pathol 1996;20:277-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772780>.

570. Zhao S, Bellone S, Lopez S, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:12238-12243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791010>.

571. Assem H, Rambau PF, Lee S, et al. High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. Am J Surg Pathol 2018;42:534-544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309296>.

572. Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. J Pathol 2010;220:392-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967725>.

573. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, et al. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. Mod Pathol 2015;28:111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721826>.

574. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894432>.

575. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology 2005;47:231-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115224>.

576. de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1160-1165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823050>.

577. Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. Int J Gynecol Pathol 2016;35:191-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535987>.

578. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683400>.

579. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341587>.

580. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.



581. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. *Gynecol Oncol* 2014;133:142-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517876>.
582. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015;220:940-950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840536>.
583. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:3191-3201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850170>.
584. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:3468-3493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32790492>.
585. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:96-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034065>.
586. Hay CM, Lefkowitz C, Crowley-Matoka M, et al. Strategies for introducing outpatient specialty palliative care in gynecologic oncology. *J Oncol Pract* 2017;13:e712-e720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763259>.
587. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2015;136:11-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449311>.
588. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:93-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664>.
589. Whitney CW, Spires N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.
590. Ulrich U, Paulus W, Schneider A, Keckstein J. Laparoscopic surgery for complex ovarian masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:373-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924632>.
591. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1614-1619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166>.
592. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2012-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497>.
593. Park JY, Bae J, Lim MC, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1202-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284455>.
594. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843688>.
595. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:414-419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539090>.
596. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, et al. Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed



large adnexal masses. BJOG 2008;115:1020-1027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651883>.

597. Nezhat FR, DeNoble SM, Liu CS, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. JSLS 2010;14:155-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932362>.

598. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. Gynecol Oncol 2012;126:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522189>.

599. Brockbank EC, Harry V, Kolomainen D, et al. Laparoscopic staging for apparent early stage ovarian or fallopian tube cancer. First case series from a UK cancer centre and systematic literature review. Eur J Surg Oncol 2013;39:912-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721765>.

600. Park HJ, Kim DW, Yim GW, et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2013;209:58 e51-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583213>.

601. Gouy S, Belghiti J, Uzan C, et al. Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy and laparotomy. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1699-1703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100589>.

602. Fanning J, Kesterson J, Benton A, et al. Laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy for ovarian cancer: cervical recurrence. JSLS 2014;18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392621>.

603. Favero G, Maceroux N, Pfiffer T, et al. Oncologic concerns regarding laparoscopic cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Oncology 2015;89:159-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968072>.

604. Lu Q, Qu H, Liu C, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: 13-year experience. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196468>.

605. Li T, Tan J, Cohen P. A novel surgical technique for the large ovarian cystic mass - combined mini-laparotomy and laparoscopy. Eur J Gynaecol Oncol 2016;37:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29943917>.

606. Gueli Alletti S, Petrillo M, Vizzielli G, et al. Minimally invasive versus standard laparotomic interval debulking surgery in ovarian neoplasm: A single-institution retrospective case-control study. Gynecol Oncol 2016;143:516-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769526>.

607. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. Am J Obstet Gynecol 2016;214:503 e501-503 e506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529370>.

608. Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, et al. Laparoscopic management of ovarian cancer patients with localized carcinomatosis and lymph node metastases: results of a retrospective multi-institutional series. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:590-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872630>.

609. Tozzi R, Gubbala K, Majd HS, Campanile RG. Interval laparoscopic en-bloc resection of the pelvis (L-EnBRP) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: description of the technique and surgical outcomes. Gynecol Oncol 2016;142:477-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450637>.

610. Bogani G, Borghi C, Ditto A, et al. Impact of surgical route in influencing the risk of lymphatic complications after ovarian cancer staging. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:739-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347880>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

611. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:552-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223182>.
612. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:50 e51-50 e12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567562>.
613. Gallotta V, Cicero C, Conte C, et al. Robotic versus laparoscopic staging for early ovarian cancer: a case-matched control study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:293-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856387>.
614. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, et al. Minimally invasive surgical staging for ovarian carcinoma: a propensity-matched comparison with traditional open surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:98-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702704>.
615. Radosa JC, Radosa MP, Schweitzer PA, et al. Report of the survey on current opinions and practice of German Society for Gynecologic Endoscopy (AGE) members regarding the laparoscopic treatment of ovarian malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1255-1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520665>.
616. Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, et al. Laparoscopy for primary cytoreduction with multivisceral resections in advanced ovarian cancer: prospective validation. "The times they are a-changin"? *Surg Endosc* 2018;32:2026-2037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052073>.
617. Jochum F, Vermel M, Faller E, et al. Three and five-year mortality in ovarian cancer after minimally invasive compared to open surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759715>.
618. Gueli Alletti S, Capozzi VA, Rosati A, et al. Laparoscopy vs. laparotomy for advanced ovarian cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Med* 2019;110:341-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31124636>.
619. Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, McGorrage S, et al. Minimally invasive interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg* 2019;13:23-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992404>.
620. Behbehani S, Suarez-Salvador E, Buras M, et al. Mortality rates in laparoscopic and robotic gynecologic oncology surgery: a systemic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:1253-1267 e1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31279137>.
621. Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, et al. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:87-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445616>.
622. Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and meta-analysis of comparative studies. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1241-1249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054448>.
623. Gallotta V, Fagotti A, Fanfani F, et al. Laparoscopic surgical management of localized recurrent ovarian cancer: a single-institution experience. *Surg Endosc* 2014;28:1808-1815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414460>.
624. Minig L, Saadi J, Patrono MG, et al. Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:94-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27086268>.
625. Xiong W, Cao LL, Jiang LP, et al. [Clinical comparative analysis of comprehensive laparoscopic and laparotomic staging of early-stage epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2017;52:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253573>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

626. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:250-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321390>.
627. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.
628. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:642 e641-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801470>.
629. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? *Gynecol Oncol* 2010;116:72-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846211>.
630. Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer* 2012;12:31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264278>.
631. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2013;131:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938372>.
632. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:462 e461-462 e411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891632>.
633. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, et al. Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer: an exploratory analysis of a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3970-3977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849521>.
634. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35:613-621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029317>.
635. Tomar TS, Nair RP, Sambasivan S, et al. Role of laparoscopy in predicting surgical outcomes in patients undergoing interval cytoreduction surgery for advanced ovarian carcinoma: A prospective validation study. *Indian J Cancer* 2017;54:550-555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29798957>.
636. van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645428>.
637. Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, et al. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2018;132:545-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095787>.
638. Greggi S, Falcone F, Scaffa C, et al. Evaluation of surgical resection in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: laparoscopic assessment. A European Network of Gynaecological Oncology Trial (ENGOT) group survey. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:819-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354792>.
639. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998845>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

640. Liu EL, Mi RR, Wang DH, et al. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017;38:209-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953782>.
641. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2018;378:400-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365297>.
642. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620997>.
643. Schuring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:241-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177593>.
644. Liu D, Cai J, Gao A, et al. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of overall survival and disease-free survival. *BMC Cancer* 2020;20:320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293358>.
645. Nasioudis D, Mulugeta-Gordon L, McMinn E, et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a database analysis and systematic review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1372-1377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32847998>.
646. Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576693>.
647. Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, et al. Fertility-Sparing surgery for young women with ovarian endometrioid carcinoma: a multicenteric comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;4:100071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31517302>.
648. Hedback NE, Karlsen MA, Hogdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. *Reprod Biomed Online* 2018;37:71-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685481>.
649. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2017;28:e71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758377>.
650. Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2017;130:71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28594773>.
651. Jiang X, Yang J, Yu M, et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol* 2017;15:154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806962>.
652. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016;115:641-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537385>.
653. Crafton SM, Cohn DE, Llamocca EN, et al. Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries. *Cancer* 2020;126:1217-1224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774553>.
654. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol*



2009;113:75-82. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171373>.

655. Song T, Choi CH, Park HS, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:640-646. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543929>.

656. Sun H, Chen X, Zhu T, et al. Age-dependent difference in impact of fertility preserving surgery on disease-specific survival in women with stage I borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2018;11:54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958541>.

657. Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977941>.

658. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104:396-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030354>.

659. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2011;22:188-195. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998762>.

660. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013;109:29-34. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756859>.

661. Neeyalavira V, Suprasert P. Outcomes of malignant ovarian germ-cell tumors treated in Chiang Mai University Hospital over a nine year period. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4909-4913. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998562>.

662. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, et al. A long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. *Anticancer Res* 2014;34:1001-1010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511046>.

663. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecol Oncol* 2017;147:296-301. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803748>.

664. Turkmen O, Karalok A, Basaran D, et al. Fertility-sparing surgery should be the standard treatment in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6:270-276. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28085535>.

665. Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of stage I adult granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576462>.

666. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, et al. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Gynecol Oncol* 2019;154:323-327. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189500>.

667. Wang D, Cao D, Jia C, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2018;151:275-281. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219238>.

668. Boyraz G, Durmus Y, Cicin I, et al. Prognostic factors and oncological outcomes of ovarian yolk sac tumors: a retrospective multicentric analysis of 99 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:175-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982145>.

669. Hu T, Fang Y, Sun Q, et al. Clinical management of malignant ovarian germ cell tumors: a 26-year experience in a tertiary care institution. *Surg Oncol* 2019;31:8-13. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446304>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

670. Yang ZJ, Liu ZC, Wei RJ, Li L. An analysis of prognostic factors in patients with ovarian malignant germ cell tumors who are treated with fertility-preserving surgery. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967958>.
671. Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM. Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. *Gynecol Oncol* 2020;157:89-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32008791>.
672. Yang ZJ, Wei RJ, Li L. [Prognostic factors analysis in patients with ovarian malignant germ cell tumor treated with fertility-preserving surgery]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012;47:898-904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23324188>.
673. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol* 2008;98:111-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563734>.
674. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1199-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823055>.
675. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468335>.
676. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617518>.
677. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009;115:4118-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670446>.
678. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194858>.
679. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:65-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343230>.
680. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, et al. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:737-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677077>.
681. Soper JT, Johnson P, Johnson V, et al. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992;80:949-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333065>.
682. Schreuder HW, Pattij TO, Zweemer RP, et al. Increasing experience in laparoscopic staging of early ovarian cancer. *Gynecol Surg* 2012;9:89-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408578>.
683. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:308-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31230820>.
684. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, et al. Clinical outcome after completion surgery in patients with ovarian cancer: the charite experience. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1491-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095708>.
685. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424-429; discussion 424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017564>.



686. Mangili G, Sigismundi C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study. *Ann Oncol* 2017;28:333-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803008>.
687. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Significance of the complete surgical staging of stage I malignant ovarian germ cell tumors. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2982-2987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112586>.
688. Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:664-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179695>.
689. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870167>.
690. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890277>.
691. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189349>.
692. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125:483-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366151>.
693. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833960>.
694. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? *Oncology (Williston Park)* 2011;25:928-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010391>.
695. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395008>.
696. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937969>.
697. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394043>.
698. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063020>.
699. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4138-4144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417001>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

700. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:666-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353976>.
701. Barton DL, Loprinzi C, Gostout B. Current management of menopausal symptoms in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:67-72, 74; discussion 75-66, 79-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831612>.
702. Jenkins MR, Sikon AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 4:S17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697262>.
703. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86:1013-1018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491528>.
704. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991;302:259-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998789>.
705. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940979>.
706. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2020;31:e67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32808497>.
707. Gu HF, Zhou Y, Li YX, et al. [Prognostic significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer: a Meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96:3020-3025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760666>.
708. Ditto A, Martinelli F, Reato C, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3849-3855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707110>.
709. Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen ML, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:256-260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447203>.
710. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol* 2013;18:1107-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073623>.
711. Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1407-1414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465900>.
712. Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. *World J Surg Oncol* 2010;8:106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114870>.
713. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995;56:328-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705665>.
714. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795800>.
715. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally



debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:560-566. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840878>.

716. Dell' Anna T, Signorelli M, Benedetti-Panici P, et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial. Br J Cancer 2012;107:785-792. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864456>.

717. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811909>.

718. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol 2010;28:1733-1739. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194855>.

719. Kim HS, Ju W, Jee BC, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2010;20:520-528. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686371>.

720. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2016;46:718-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272175>.

721. Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2009;114:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361840>.

722. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian

Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol 2007;106:69-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397910>.

723. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016;35:143-151. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249695>.

724. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006;354:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>.

725. Cheng A, Li M, Kanis MJ, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. Gynecol Oncol 2017;144:215-222. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889016>.

726. Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z, et al. Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasms beneficial? Int J Gynecol Cancer 2013;23:1205-1209. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835504>.

727. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. Am J Obstet Gynecol 2013;208:46 e41-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117124>.

728. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. Obstet Gynecol 2002;100:671-676. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383532>.

729. Jung HJ, Park JY, Kim DY, et al. Low value of staging in detecting extraovarian occult metastasis in mucinous borderline ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer 2020;30:1780-1783. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32928923>.

730. Qian XQ, Hua XP, Wu JH, et al. Clinical Predictors of Recurrence and Prognostic Value of Lymph Node Involvement in the Serous



Borderline Ovarian Tumor. Int J Gynecol Cancer 2018;28:279-284.  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194193>.

731. Lou T, Yuan F, Feng Y, et al. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. Oncotarget 2017;8:115718-115729. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383195>.

732. Chen X, Fang C, Zhu T, et al. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. J Ovarian Res 2017;10:23. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376898>.

733. Ureyen I, Karalok A, Tasci T, et al. The Factors Predicting Recurrence in Patients With Serous Borderline Ovarian Tumor. Int J Gynecol Cancer 2016;26:66-72. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512785>.

734. Fauvet R, Boccaro J, Dufournet C, et al. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. Cancer 2004;100:1145-1151. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022280>.

735. Bourdel N, Huchon C, Abdel WC, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;101966. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33144266>.

736. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. Br J Cancer 2015;112:660-666. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562434>.

737. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. Eur J Cancer 2013;49:1905-1914. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490647>.

738. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, et al. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. BJOG 2003;110:201-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12618166>.

739. Camatte S, Morice P, Thoury A, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. Eur J Cancer 2004;40:1842-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288285>.

740. Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O, Jochumsen KM. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24:874-879. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844221>.

741. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. Cancer 1999;85:905-911. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091769>.

742. Gungorduk K, Asicioglu O, Braicu EI, et al. The Impact of Surgical Staging on the Prognosis of Mucinous Borderline Tumors of the Ovaries: A Multicenter Study. Anticancer Res 2017;37:5609-5616. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28982877>.

743. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. Ann Surg Oncol 2016;23:443-449. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442919>.

744. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, National Israel Ovarian Cancer G. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 2012;125:372-375. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366596>.

745. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective



randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181310>.

746. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588360>.

747. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 2001;40:340-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441940>.

748. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995;6:887-893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624291>.

749. Trimbos JB, 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;95:105-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529343>.

750. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529344>.

751. Trope C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000;11:281-288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811493>.

752. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345884>.

753. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851799>.

754. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562799>.

755. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2403-2415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562800>.

756. Fehr MK, Welter J, Sell W, et al. Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. *Curr Oncol* 2016;23:e576-e582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050147>.

757. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486>.

758. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2084-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791688>.



759. Blagden SP, Cook AD, Poole C, et al. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2020;21:969-977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615110>.
760. 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;374:1331-1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767092>.
761. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Oncol 2013;14:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349>.
762. Harano K, Terauchi F, Katsumata N, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). Ann Oncol 2014;25:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356636>.
763. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:738-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933849>.
764. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:3628-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>.
765. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2004;96:1682-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547181>.
766. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, et al. Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis. Semin Oncol 1997;24:S15-36-S15-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346220>.
767. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2000;18:3084-3092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963636>.
768. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;21:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>.
769. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953086>.
770. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, et al. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. J Clin Oncol 2006;24:579-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446330>.
771. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged >or=70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVARIAN Germany. Ann Oncol 2007;18:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082513>.
772. Li L, Zhuang Q, Cao Z, et al. Paclitaxel plus nedaplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in women with epithelial ovarian cancer: a



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

multi-center, randomized, open-label, phase III trial. *Oncol Lett* 2018;15:3646-3652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467885>.

773. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241653>.

774. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2005;16:1116-1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928071>.

775. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505432>.

776. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882940>.

777. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-1425. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846).

778. Olawaiye AB, Java JJ, Krivak TC, et al. Does adjuvant chemotherapy dose modification have an impact on the outcome of

patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2018;151:18-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30135020>.

779. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46:2905-2912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673626>.

780. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4162-4169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733132>.

781. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1547-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937992>.

782. Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)--a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol* 2012;23:2613-2619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539562>.

783. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996;77:733-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616766>.

784. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

Group study. J Clin Oncol 2000;18:106-115. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623700>.

785. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. J Clin Oncol 1992;10:706-717. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569443>.

786. Hannigan EV, Green S, Alberts DS, et al. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. Oncology 1993;50 Suppl 2:2-9. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8233297>.

787. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1992;10:718-726. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569444>.

788. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 1994;12:2066-2070. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931475>.

789. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, et al. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA). Gynecol Oncol 1997;66:75-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234925>.

790. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel with carboplatin versus paclitaxel with carboplatin alternating with cisplatin as first-line chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: preliminary results of a Hellenic Cooperative Oncology Group study. Semin Oncol

1997;24:S15-57-S15-61. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346224>.

791. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996;334:1-6. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>.

792. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst 2000;92:699-708. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106>.

793. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13 Suppl 2:144-148. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14656271>.

794. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer: a Hellenic co-operative oncology group study. Eur J Cancer 1996;32A:421-428. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814685>.

795. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet 1998;352:1571-1576. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843101>.

796. Wils J, van Geuns H, Stoot J, et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP) versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center Limburg. Anticancer Drugs 1999;10:257-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10327029>.



797. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25:4187-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698804>.
798. Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34:3014-3022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325863>.
799. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:4466-4471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906207>.
800. Banerjee S, Rustin G, Paul J, et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus intrapatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. *Ann Oncol* 2013;24:679-687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041585>.
801. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.
802. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>.
803. Selle F, Colombo N, Korach J, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (>/=70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:729-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498983>.
804. Fairfield KM, Murray K, Lucas FL, et al. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3921-3926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911719>.
805. Falandry C, Savoye AM, Stefani L, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37:5508-5508. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.5508](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5508).
806. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005;16:1795-1800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093275>.
807. Tredan O, Geay JF, Touzet S, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Ann Oncol* 2007;18:256-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082510>.
808. Falandry C, Weber B, Savoye AM, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. *Ann Oncol* 2013;24:2808-2813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061628>.



809. Tinquaut F, Freyer G, Chauvin F, et al. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. *Gynecol Oncol* 2016;143:22-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045777>.
810. von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089376>.
811. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-3465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>.
812. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:853-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33885718>.
813. Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:229-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243011>.
814. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:284-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612505>.
815. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997;8:327-333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209661>.
816. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.
817. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-2483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>.
818. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-2496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>.
819. Oza AM, Cook AD, 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. *Lancet Oncol* 2015;16:928-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>.
820. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015;139:17-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216729>.
821. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2317-2328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31216226>.
822. Burger RA, Enserro D, Tewari KS, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study (abstract). *J Clin Oncol* 2018;36:abstr 5517. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.5517](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5517).



823. Gonzalez Martin A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019;152:53-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449719>.
824. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2018;24:777-783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191972>.
825. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2014;32:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.
826. Duska LR, Java JJ, Cohn DE, Burger RA. Risk factors for readmission in patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma who are receiving front-line chemotherapy on a clinical trial (GOG 218): an NRG oncology/gynecologic oncology group study (ADS-1236). *Gynecol Oncol* 2015;139:221-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335594>.
827. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;128:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219660>.
828. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:236-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>.
829. Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, et al. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. *Immunotherapy* 2019;11:1337-1351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31556762>.
830. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761028s000\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s000_lbl.pdf). Accessed Oct 2020.
831. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761028s004\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761028s004_lbl.pdf). Accessed Oct 2020.
832. Seo N, Polozova A, Zhang M, et al. Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. *MAbs* 2018;10:678-691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29553864>.
833. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:2088-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139>.
834. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. Correction to: A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81:419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159475>.
835. Hanes V, Chow V, Pan Z, Markus R. A randomized, single-blind, single-dose study to assess the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy Japanese male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:899-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269275>.



836. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:755-763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864922>.
837. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Correction: Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:3193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092617>.
838. Born TL, Huynh Q, Mathur A, et al. 489P - Functional Similarity Assessment Results Comparing Bevacizumab to Biosimilar Candidate Abp 215. *Annals of Oncology* 2014;25:iv163. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419519093>.
839. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncol* 2018;14:2507-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784>.
840. Pfizer Inc. Prescribing information: bevacizumab-bvzr injection, for intravenous use. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf). Accessed Oct 2020.
841. Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77:839-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984210>.
842. Socinski MA, Von Pawel J, Kasahara K, et al. A comparative clinical study of PF-06439535, a candidate bevacizumab biosimilar, and reference bevacizumab, in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:109-109.
- Available at:  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.109](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.109).
843. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs* 2019;33:555-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773>.
844. Li CSW, Sweeney K, Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin((R))) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:487-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31768697>.
845. Peraza MA, Rule KE, Shiue MHI, et al. Nonclinical assessments of the potential biosimilar PF-06439535 and bevacizumab. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;95:236-243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29574193>.
846. Advani S, Biswas G, Sinha S, et al. A Prospective, Randomized, Multiple-Dose, Multi-Center, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Immunogenicity of a biosimilar Bevacizumab (Test product, Hetero) and Reference Medicinal Product (Bevacizumab, Roche) in Patients of Metastatic Colorectal Cancer. *J Assoc Physicians India* 2018;66:55-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331137>.
847. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 2: Physicochemical characterization of bevacizumab in 2mg/mL antibody solutions as used in human i.v. administration: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm Biomed Anal* 2019;176:112802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446298>.
848. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 1: Physicochemical characterization of bevacizumab in undiluted 25mg/mL drug product solutions: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm*



Biomed Anal 2019;175:112742. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31344647>.

849. Cho SH, Han S, Ghim JL, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Pharmacokinetics of CT-P16, a Candidate Bevacizumab Biosimilar, with its Reference Product in Healthy Adult Males. BioDrugs 2019;33:173-181. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30850957>.

850. Liu YN, Huang J, Guo C, et al. A randomized, double-blind, single-dose study to evaluate the biosimilarity of QL1101 with bevacizumab in healthy male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2020;85:555-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907645>.

851. Park D, Kim J, Yun J, Park SJ. Evaluation of the Physico-Chemical and Biological Stability of SB8 (Aybintio), a Proposed Biosimilar to Bevacizumab, Under Ambient and In-Use Conditions. Adv Ther 2020;37:4308-4324. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32816233>.

852. Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2020;146:12-18. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502923>.

853. Rezvani H, Mortazavizadeh SM, Allahyari A, et al. Efficacy and Safety of Proposed Bevacizumab Biosimilar BE1040V in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase III, Randomized, Double-blind, Noninferiority Clinical Trial. Clin Ther 2020;42:848-859. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32334845>.

854. Romera A, Peredpayo S, Shparyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol

Hepatol 2018;3:845-855. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262136>.

855. Singh I, Patel R, Patel A, Jose V. A randomized, double-blind, parallel-group, singledose, pharmacokinetic bioequivalence study of INTP24 and bevacizumab in healthy adult men. Cancer Chemother Pharmacol 2020;86:193-202. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32627073>.

856. Wang J, Qi L, Liu L, et al. A Phase I, Randomized, Single-Dose Study Evaluating the Biosimilarity of TAB008 to Bevacizumab in Healthy Volunteers. Front Pharmacol 2019;10:905. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474863>.

857. Wu X, Wynne C, Xu C, et al. A Global Phase I Clinical Study Comparing the Safety and Pharmacokinetics of Proposed Biosimilar BAT1706 and Bevacizumab (Avastin((R))) in Healthy Male Subjects. BioDrugs 2019;33:335-342. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016568>.

858. Yang Y, Wu B, Huang L, et al. Biosimilar candidate IBI305 plus paclitaxel/carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2019;8:989-999. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32010577>.

859. Yu C, Zhang F, Xu G, et al. Analytical Similarity of a Proposed Biosimilar BVZ-BC to Bevacizumab. Anal Chem 2020;92:3161-3170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31983199>.

860. Zhang H, Zhu X, Wei H, et al. A phase I, randomized, double-blinded, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar IBI305 and bevacizumab in healthy male subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2019;57:167-174. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30663977>.

861. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994;54:338-344. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088611>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

862. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637064>.
863. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960474>.
864. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181662>.
865. Shi T, Jiang R, Yu J, et al. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: a randomised, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2018;119:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29899395>.
866. Shi T, Jiang R, Pu H, et al. Survival benefits of dose-dense early postoperative intraperitoneal chemotherapy in front-line therapy for advanced ovarian cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* 2019;121:425-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383985>.
867. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368440>.
868. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;130:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540>.
869. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756>.
870. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2019;37:1380-1390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31002578>.
871. Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003;90:637-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678738>.
872. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2017;147:243-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807367>.
873. Seidman JD, Vang R, Ronnett BM, et al. Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas: a 22-year series of 562 patients with uniform current histological classification. *Gynecol Oncol* 2015;136:336-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528497>.
874. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in



ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446622>.

875. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:527-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664657>.

876. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803-2808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596965>.

877. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789133>.

878. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, et al. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: an Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:28-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870700>.

879. Leary A, Cowan R, Chi D, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: the debate continues. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:153-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249696>.

880. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011;29:4073-4075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931018>.

881. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian

cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4076-4078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931032>.

882. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-2497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590951>.

883. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *N Engl J Med* 1995;332:629-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845426>.

884. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:135-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289825>.

885. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:959-965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994038>.

886. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1657-1664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028623>.

887. Tajik P, van de Vrie R, Zafarmand MH, et al. The FIGO Stage IVA Versus IVB of Ovarian Cancer: Prognostic Value and Predictive Value for Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:453-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324537>.

888. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*



2010;34:433-443. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154587>.

889. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. Lancet Oncol 2018;19:1680-1687. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413383>.

890. Chi DS, Musa F, Dao F, 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;124:10-14. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917306>.

891. Sorensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. Dan Med Bull 2011;58:A4331. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047929>.

892. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. Gynecol Oncol 2009;112:444-449. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138791>.

893. Polcher M, Mahner S, Ortmann O, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). Oncol Rep 2009;22:605-613. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639211>.

894. Daniele G, Lorusso D, Scambia G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. Gynecol Oncol 2017;144:256-259. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993479>.

895. Garcia YG, Juan AD, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL) [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 5508. Available at:  
[http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5508](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5508).

896. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHONY trial. Eur J Cancer 2017;70:133-142. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914243>.

897. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2018;29:431-438. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186319>.

898. Garcia Garcia Y, de Juan Ferre A, Mendiola C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2019;29:1050-1056. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263024>.

899. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994;47:1245-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722560>.

900. Suidan RS, Leitao MM, Jr., Zivanovic O, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015;138:246-251. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037900>.

901. Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, et al. Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis-A Study from the FRANCOGYN Group. J Clin Med



2020;9:1339. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375360>.

902. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-383. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.

903. Laure de D. L'indice de co-morbidité de Charlson. Annales de Gérontologie 2009;2:159-160. Available at:  
[https://www.jle.com/en/revues/age/e-docs/lindice\\_de\\_co\\_morbidite\\_de\\_charlson\\_283047/article.phtml](https://www.jle.com/en/revues/age/e-docs/lindice_de_co_morbidite_de_charlson_283047/article.phtml).

904. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, et al. Adding Examples to the ASA Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. Anesthesiology 2017;126:614-622. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212203>.

905. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. Anaesthesia 2019;74:373-379. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30648259>.

906. ASA House of Delegates/Executive Committee. ASA Physical Status Classification System: American Society of Anesthesiologists; 2019. Available at: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.

907. Rolfsen DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. Age Ageing 2006;35:526-529. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757522>.

908. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program © 2007 - 2020. All Rights Reserved. ACS NSQIP Surgical Risk Calculator. 2020. Available at:  
<https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>. Accessed Oct 22, 2020.

909. Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015;138:62-69. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976399>.

910. Lawson EH, Hall BL, Louie R, et al. Association between occurrence of a postoperative complication and readmission: implications for quality improvement and cost savings. Ann Surg 2013;258:10-18. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579579>.

911. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. Eur J Cancer 1998;34:148-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624250>.

912. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. Anticancer Res 2002;22:1329-1336. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168946>.

913. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. Cancer Chemother Pharmacol 1994;34:302-306. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033297>.

914. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouiotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. J BUON 2011;16:74-79. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674853>.

915. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. Ann Surg Oncol 2015;22:1570-1575. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391263>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

916. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. 2017;35:5520-5520. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5520](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5520).
917. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342393>.
918. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629740>.
919. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473354>.
920. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543112>.
921. Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169758>.
922. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665254>.
923. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:778-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572845>.
924. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-2359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039210>.
925. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;2012:358341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481924>.
926. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870278>.
927. Coccolini F, Campanati L, Catena F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol* 2015;26:54-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376916>.
928. Gouy S, Ferron G, Glehen O, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;142:237-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246305>.
929. Manzanedo I, Pereira F, Perez-Viejo E, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with primary or secondary cytoreductive surgery in the treatment of advanced epithelial



ovarian cancer. Minerva Ginecol 2017;69:119-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415829>.

930. Paris I, Cianci S, Vizzielli G, et al. Upfront HIPEC and bevacizumab-containing adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. Int J Hyperthermia 2018;35:370-374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300042>.

931. Lee YJ, Lee JY, Cho MS, et al. Incorporation of paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: a protocol-based pilot study. J Gynecol Oncol 2019;30:e3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30479087>.

932. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. Gynecol Oncol 2009;113:335-340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345401>.

933. Massari R, Barone M, Basilico R, et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. Minerva Chir 2014;69:17-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675243>.

934. Montori G, Coccolini F, Fugazzola P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. J Gastrointest Oncol 2018;9:241-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755762>.

935. Ba M, Long H, Zhang X, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Controlling Malignant Ascites From Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1571-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30814200>.

936. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. AJR Am J Roentgenol 2010;195:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651182>.

937. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

938. Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. J Gynecol Oncol 2015;26:156-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896>.

939. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

940. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010;376:245-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

941. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 2010;28:2512-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.

942. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-1392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>.



943. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther* 2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.

944. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483>.

945. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353045>.

946. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;JCO2000799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749942>.

947. Lorusso D, Lotz J-P, Harter P, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III PAOLA-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:6039-6039. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.6039](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6039).

948. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1776-1782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047548>.

949. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents.

Cancer Discov 2012;2:366-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576213>.

950. Popova T, Manie E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res* 2012;72:5454-5462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933060>.

951. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475740>.

952. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res* 2015;3:9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26015868>.

953. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3764-3773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957554>.

954. TESARO, Inc. Prescribing information: niraparib capsules, for oral use. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208447s015s017bplet.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208447s015s017bplet.pdf). Accessed April 2020.

955. AstraZeneca. Prescribing information: olaparib tablets, for oral use 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf). Accessed May 2020.

956. Genentech, Inc. Prescribing information: bevacizumab injection, for intravenous use. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125085s334lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s334lbl.pdf). Accessed Oct 14, 2020.



957. Clovis Oncology, Inc. Prescribing information: rucaparib tablets, for oral use. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209115s008Lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209115s008Lbl.pdf). Accessed Oct 2020.
958. Friedlander M, Rau J, Lee CK, et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. Ann Oncol 2018;29:737-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267856>.
959. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 2003;21:2460-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>.
960. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol 2009;114:195-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447479>.
961. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27:4642-4648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>.
962. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy: An NRG oncology study (abstract). Gynecologic Oncology 2017;145:219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.504>.
963. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:3374-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>.
964. Vergote I, du Bois A, Floquet A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2019;155:186-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519320>.
965. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information: pazopanib tablets, for oral use 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022465s024s025lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022465s024s025lbl.pdf). Accessed July 9, 2018.
966. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910036>.
967. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: ceppo review and clinical recommendations. Curr Oncol 2014;21:e630-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089112>.
968. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716314>.
969. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354502>.
970. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.



971. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.
972. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.
973. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.
974. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561172>.
975. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.
976. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405181>.
977. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103:608-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797060>.
978. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:83-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856924>.
979. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol* 2017;8:800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29163180>.
980. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191, vi. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493497>.
981. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.
982. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S444-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472995>.
983. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S315-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472989>.
984. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744267>.
985. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268454>.
986. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408510>.



987. Bruchim I, Goldberg A, Fishman A, Confino-Cohen R. Carboplatin hypersensitivity: evaluation and successful desensitization protocol. *Immunotherapy* 2014;6:905-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313569>.

988. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1284-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823066>.

989. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099941>.

990. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, et al. Adjunct Histamine Blockers as Premedications to Prevent Carboplatin Hypersensitivity Reactions. *Pharmacotherapy* 2016;36:482-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990212>.

991. Koul A, Forsland EL, Bjurberg M. Prophylactic 3-hour graduated infusion schedule minimizes risk of carboplatin hypersensitivity reactions - A prospective study. *Gynecol Oncol* 2018;148:363-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208369>.

992. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:289-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098551>.

993. Pasternak AL, Link NA, Richardson CM, Rose PG. Effect of Prophylactic Extended-Infusion Carboplatin on Incidence of Hypersensitivity Reactions in Patients with Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Carcinomas. *Pharmacotherapy* 2016;36:723-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196693>.

994. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.

995. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.

996. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.

997. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:428-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017531>.

998. Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol* 2014;135:90-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110329>.

999. Takase N, Matsumoto K, Onoe T, et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:566-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030546>.

1000. LaVigne K, Hyman DM, Zhou QC, et al. A Randomized Trial of Prophylactic Extended Carboplatin Infusion to Reduce Hypersensitivity Reactions in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1176-1182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757876>.



1001. Kendirlihan R, Gümüşburun R, Cerci P, et al. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:114-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893688>.
1002. Vetter MH, Khan A, Backes FJ, et al. Outpatient desensitization of patients with moderate (high-risk) to severe platinum hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol* 2019;152:316-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503265>.
1003. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895621>.
1004. Parisi A, Palluzzi E, Cortellini A, et al. First-line carboplatin/nab-paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent-based taxanes: a single-institution experience. *Clin Transl Oncol* 2020;22:158-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31041717>.
1005. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541630>.
1006. Narui C, Tanabe H, Shapiro JS, et al. Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *In Vivo* 2019;33:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31662536>.
1007. O'Cearbháill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944454>.
1008. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525039>.
1009. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1256-1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728685>.
1010. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.
1011. Yan J, Milosevic M, Fyles A, et al. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482082>.
1012. Teckie S, Makker V, Tabar V, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013;8:36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414446>.
1013. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, et al. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol* 2016;140:359-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556768>.
1014. Brand AH, Do V, Stenlake A. Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552831>.
1015. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol*



2009;112:462-468. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150121>.

1016. Risum S, Hogdall C, Markova E, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>.

1017. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752752>.

1018. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-944. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683399>.

1019. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888993>.

1020. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277438>.

1021. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498597>.

1022. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology* 2010;78:1-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215782>.

1023. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. *Lancet* 2010;376:1120-1122. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888975>.

1024. Bast RC, Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer* 2010;116:2850-2853. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564390>.

1025. Lindemann K, Kristensen G, Mirza MR, et al. Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2016;27:1505-1510. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27407100>.

1026. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991;68:269-271. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070324>.

1027. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:301-305. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578494>.

1028. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:390-393. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099951>.

1029. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:58-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.

1030. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ, Karakasis K, Oza AM. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian



cancer. Expert Opin Pharmacother 2016;17:1063-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918413>.

1031. An MW, Han Y, Meyers JP, et al. Clinical utility of metrics based on tumor measurements in phase II trials to predict overall survival outcomes in phase III trials by using resampling methods. J Clin Oncol 2015;33:4048-4057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503199>.

1032. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;101:436-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325893>.

1033. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Br J Cancer 2009;100:707-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223898>.

1034. 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;9:389-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>.

1035. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. Curr Oncol 2007;14:195-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.

1036. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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;361:2099-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.

1037. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. Ann Oncol

2013;24:3028-3034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190964>.

1038. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951041>.

1039. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. Am J Hosp Palliat Care 2002;19:35-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171424>.

1040. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. Gynecol Oncol 2006;101:360-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499957>.

1041. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. Appl Health Econ Health Policy 2012;10:299-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779402>.

1042. Roeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. Curr Oncol Rep 2009;11:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508835>.

1043. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. Curr Oncol Rep 2009;11:293-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508834>.

1044. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. Cancer 2007;109:685-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17219441>.

1045. Harter P, Heitz F, Mahner S, et al. Surgical intervention in relapsed ovarian cancer is beneficial: pro. Ann Oncol 2013;24 Suppl 10:x33-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265400>.



1046. Schorge JO, Wingo SN, Bhore R, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892337>.
1047. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010;21:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613895>.
1048. Eisenkop SM, Friedman RL, Spires NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618617>.
1049. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005;92:1026-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770211>.
1050. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412>.
1051. Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;116:61-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840886>.
1052. Karam AK, Chiang JW, Fung E, et al. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:246-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500821>.
1053. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol* 2011;29:3328-3330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567>.
1054. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 1:18-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839954>.
1055. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>.
1056. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835762>.
1057. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107:588-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836511>.
1058. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>.
1059. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069876>.
1060. Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258800>.



1061. Gladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976386>.
1062. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, et al. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist* 2013;18:1022-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881990>.
1063. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15:707-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658024>.
1064. 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;51:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534295>.
1065. Benigno BB, Burrell MO, Daugherty P, Hernandez P. A phase II nonrandomized study of nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 5011. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.5011](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5011).
1066. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:561-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882986>.
1067. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.
1068. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>.
1069. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>.
1070. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:219-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792330>.
1071. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469322>.
1072. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>.
1073. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:2686-2691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332726>.
1074. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115872>.



1075. Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011;120:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168198>.

1076. Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:857-864. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844219>.

1077. Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298422>.

1078. Bolis G, D'Incalci M, Gramellini F, Mangioni C. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide. *Eur J Cancer* 1978;14:1401-1402. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738344>.

1079. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:899-902. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/110333>.

1080. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:258-266. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886003>.

1081. Hubbard SM, Barkes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1375-1377. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688281>.

1082. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1426-1431. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224848>.

1083. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;95:506-512. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581954>.

1084. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823334>.

1085. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:224-228. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086720>.

1086. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10:243-248. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732425>.

1087. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2007;18:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.

1088. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum--and taxane--refractory ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:468-474. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516276>.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

1089. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases* 2013;1:187-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303498>.
1090. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62:4-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690289>.
1091. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375643>.
1092. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkiras J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology* 2004;66:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138362>.
1093. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res* 2002;8:2233-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114425>.
1094. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:596-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675683>.
1095. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008;110:56-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457865>.
1096. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4015-4022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351349>.
1097. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584542>.
1098. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>.
1099. Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:459-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.
1100. Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, et al. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 2006;102:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697451>.
1101. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006;107:83-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736514>.
1102. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007;107:118-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658587>.
1103. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br J Cancer* 2013;108:250-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789>.
1104. 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;32:1302-1308. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>.

1105. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.

1106. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1309-1316. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.

1107. Aghajanian C, Goff B, Nyctum LR, 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;139:10-16. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>.

1108. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438473>.

1109. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.

1110. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015;40:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.

1111. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.

1112. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21:4257-4261. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187614>.

1113. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095-4106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264872>.

1114. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-87. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>.

1115. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751443>.

1116. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>.

1117. Scott LJ. Niraparib: first global approval. *Drugs* 2017;77:1029-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474297>.

1118. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024155>.

1119. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol*



Oncol 2003;24:223-232. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807228>.

1120. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J Clin Oncol 2001;19:1015-1020. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181664>.

1121. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006;24:2917-2931. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651642>.

1122. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. Gynecol Oncol 2005;96:784-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721426>.

1123. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S20-25. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341576>.

1124. Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1063-1070. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633300>.

1125. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. Surg Pathol Clin 2016;9:189-199. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241103>.

1126. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. Fam Cancer 2013;12:273-277. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>.

1127. Chui MH, Ryan P, Radigan J, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific

screening strategy. Am J Surg Pathol 2014;38:1173-1181. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025451>.

1128. Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma - A multi-institutional cohort. Gynecol Oncol 2017;144:274-278. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979319>.

1129. Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical outcomes among women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. Gynecol Obstet Invest 2016;81:411-415. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583769>.

1130. 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;100:546-551. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154404>.

1131. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. Hum Pathol 2018;80:11-27. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944973>.

1132. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 2012;118:3087-3094. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072418>.

1133. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. J Pathol 2012;226:413-420. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102435>.

1134. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT, et al. BRAF mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. Am J Pathol 2010;177:1611-1617. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802181>.



1135. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol* 2021;253:41-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32901952>.
1136. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720365>.
1137. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017449>.
1138. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol* 2022;165:560-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35606067>.
1139. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880307>.
1140. Cobb LP, Sun CC, Iyer R, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance. *Gynecol Oncol* 2020;158:653-658. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32709538>.
1141. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35:1103-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221866>.
1142. Fader AN, Bergstrom J, Jernigan A, et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecol Oncol* 2017;147:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28768570>.
1143. NRG-GY019: A Randomized Phase III, Two-Arm Trial of Paclitaxel/Carboplatin/Maintenance Letrozole Versus Letrozole Monotherapy in Patients with Stage II-IV, Primary Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum. Available at: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/nrg-gy019>. Accessed May 25, 2022.
1144. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012;125:661-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406638>.
1145. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009;114:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361839>.
1146. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022;399:541-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35123694>.
1147. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32822286>.
1148. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>. Accessed July 1, 2022.
1149. Prescribing information: dabrafenib capsules, for oral use. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/202806s022bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s022bl.pdf). Accessed July 1, 2022.



# Рекомендації NCCN Guidelines, версія 5.2022

## Рак яєчників

1150. Prescribing information: trametinib tablets, for oral use. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/204114s0241bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s0241bl.pdf). Accessed July 1, 2022.

1151. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32758030>.

1152. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.

1153. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690272>.

1154. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569583>.

1155. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:315-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15171308>.

1156. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918171>.

1157. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol* 2013;25:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942298>.

1158. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:427-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378402>.

1159. Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576247>.

1160. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105:493-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772335>.

1161. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119:48-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599258>.

1162. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466047>.

1163. Billmire DF, Krailo M, Rodriguez-Galindo C, Frazier AL. Reply to G. Mangili et al and C. Lhomme et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2816-2817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071123>.

1164. Lhomme C, Leary A, Uzan C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be different in young girls and adults? *J Clin Oncol* 2014;32:2815-2816. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071130>.

1165. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2814-2815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071128>.



1166. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:489-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863149>.
1167. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512129>.
1168. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol* 2008;111:106-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656249>.
1169. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997;15:2553-2558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>.
1170. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.
1171. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-1875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>.
1172. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol*

- 1997;15:1844-1852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>.
1173. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. *Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. Lancet* 2001;357:739-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>.
1174. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol* 2011;29:189-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.
1175. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004;95:695-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581984>.
1176. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581952>.
1177. Reddy AmmaKKanavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:226-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452440>.
1178. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2013;6:544-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348391>.
1179. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful



pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:221-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068327>.

1180. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, et al. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;92:357-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751185>.

1181. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1913-1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043048>.

1182. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

1183. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

1184. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.

1185. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.

1186. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-1863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919245>.

1187. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994;21:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992061>.

1188. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2988740>.

1189. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617526>.

1190. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S42-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341579>.

1191. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary. *ASCO Educational Book* 2008:225-228. Available at:

1192. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162310>.

1193. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21:2357-2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805338>.

1194. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125:80-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210469>.

1195. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell



tumours of the ovary (primary and recurrent). Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD006912. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753008>.

1196. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1999;72:131-137. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021290>.

1197. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. Int J Gynecol Cancer 2008;18:446-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494093>.

1198. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. Case Rep Oncol 2010;3:14-18. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740152>.

1199. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. J Obstet Gynaecol Res 2012;38:340-344. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136798>.

1200. Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. Int J Gynecol Cancer 2009;19:830-833. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574768>.

1201. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. J Reprod Med 1996;41:393-396. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799913>.

1202. Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors.

Gynecol Oncol 2009;114:431-436. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524286>.

1203. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, et al. Uterine and ovary carcinomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. Am J Clin Oncol 2015;38:272-277. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751320>.

1204. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. Gynecol Oncol 2013;131:42-45. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838036>.

1205. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. Gynecol Oncol 2012;125:271-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155675>.

1206. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2007;17:316-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362309>.

1207. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on survival. Obstet Gynecol Int 2013;2013:490508. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781249>.

1208. Chun KC, Kim JJ, Kim DY, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience. Gynecol Obstet Invest 2011;72:208-214. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968161>.

1209. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. Cancer 2004;100:2148-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139057>.

1210. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2008;18:22-29. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451459>.



1211. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;85:459-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051874>.
1212. Inthasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant mixed mullerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum-based chemotherapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:61-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755351>.
1213. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2011;121:477-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420726>.
1214. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol* 2007;105:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395252>.
1215. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology* 2011;80:102-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677454>.
1216. Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, et al. Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol* 2006;100:128-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213011>.
1217. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322322>.
1218. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522261>.
1219. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47:150-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468692>.
1220. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-2756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595734>.
1221. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218568>.
1222. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25:2928-2937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617524>.
1223. Gilks B, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016. Available at:
1224. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017. Available at:
1225. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S5-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341581>.
1226. Burger CW, Prinsen HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:181-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240673>.



1227. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697684>.

1228. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e20-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647891>.

1229. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297647>.

1230. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010;119:270-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719369>.

1231. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869100>.

1232. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674004>.