

ФГБНУ «РОНЦ им.
Н.Н. Блохина»,
г. Москва

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина, В.В. Кузнецов

*...У каждой первичной
больной распространенным
РЯ, РМТ и ПРБ должен
рассматриваться вопрос о
возможности выполнения
первичной
циторедуктивной
операции.*

Рак яичников (РЯ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у женщин. По данным МАИР, в мире в 2012 г. заболеваемость и смертность от РЯ занимала 7 место (6,1 и 3,7 на 100 000 женщин, соответственно) среди всех злокачественных опухолей у женщин. В развитых и развивающихся странах заболеваемость РЯ занимала 8 место (9,1 и 5,0 на 100 000 женщин, соответственно), смертность — 5 место (5,0 на 100 000 женщин) и 8 место (3,1 на 100 000 женщин), соответственно. В России в 2012 г. эта патология занимала 5 место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных опухолей у женщин (11,3 и 5,9 на 100 000 женщин, соответственно) [12].

По данным Каприна А.Д., Старинского В.В. (2014) заболеваемость РЯ в России возросла с 49,5 на 100 000 женщин в 2003 г. до 68,1 на 100 000 женщин в 2013 г. Удельный вес больных выявленных в I—II стадиях заболевания в 2013 г. составил 35,8%, в III стадии — 40,6%, в IV стадии — 20,8%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 23,7%. С 2003 г. этот показатель снизился на 7,1% [1].

После установления диагноза РЯ, уточнения степени распространенности опухоли (т.е. стадии заболевания) перед онкологами встает вопрос выработки оптимальной тактики лечения пациентки. Основными методами, используемыми в лечении РЯ, являются хирургия и химиотерапия. Последовательность применения этих методов зависит от степени распространенности опухолевого процесса, тяжести состояния больной, сопутствующих заболеваний, опыта хирурга-онкогинеколога, уровня анестезиологической и реанимационной помощи в клинике, возможности привлечения хирургов другого профиля.

Главный вопрос, который должен решить для себя хирург-онкогинеколог: возможно ли на первом этапе выполнить большой хирургическое вмешательство в оптимальном объеме?

Согласно определению GOG, циторедукция считается оптимальной, если ни одна из остаточных опухолей не превышает 1 см [14]. При отсутствии макроскопически определяемой опухоли после хирургического вмешательства говорят о полной циторедукции. Таким образом, полная циторедукция — это наилучший вариант оптимальной циторедукции. Если хотя бы одна остаточная опухоль превышает 1 см, циторедуктивная операция считается неоптимальной. Такое разделение обусловлено влиянием размера остаточной опухоли на прогноз заболевания. Интересно, что, согласно данным исследования GOG 52, не только размер, но и количество остаточных опухолей влияет на прогноз заболевания [14]. При количестве остаточных опухолей равном 20 риск смерти увеличивается в 1,3 раза, более 20 — в 1,5 раза.

В 2002 г. был опубликован мета-анализ 53 исследований, посвященный изучению эффективности первичной циторедуктивной операции при РЯ [7]. В исследовании была изучена 81 группа пациенток общей численностью 6885 женщин. Средневзвешенная доля больных с оптимальной циторедукцией в группах составила 41,9% и варьировала от 0 до 100%. Медиана продолжительности жизни (МПЖ) для всех групп составила 29 мес. При анализе отмечено статистически достоверное увеличение МПЖ на 50% в группах больных с долей оптимальных циторедукций > 75% (33,9 мес.) по сравнению с группами больных с долей оптимальных циторедукций ≤ 25% (22,7 мес.) ($p < 0,001$). В многофакторном анализе было

показано, что доля больных с оптимальной циторедукцией является наиболее важным фактором прогноза МПЖ больных ($p < 0,001$). Кроме того было продемонстрировано увеличение МПЖ на 5,5% при увеличении доли больных с оптимальной циторедукцией в группе на 10%. Также в многофакторном анализе установлено, что МПЖ после первичной циторедуктивной операции не зависит от интенсивности дозы и суммарной дозы препаратов платины, среднего возраста больных и количества больных с IV стадией заболевания.

Какую потенциальную «выгоду» мы можем ожидать, если начинаем лечение с неoadъювантной (индукционной) химиотерапии (НАХТ)? Если опухоль отвечает на химиотерапию и уменьшается в размерах, возрастает доля оптимальных интервальных циторедукций, уменьшается операционная травма и кровопотеря, что, в свою очередь, ведет к снижению количества осложнений, сокращению длительности госпитализации и улучшению качества жизни пациенток. Кроме того, после НАХТ можно выделить прогностически крайне неблагоприятную группу больных с платино-резистентными опухолями [2].

В 2006 г. Bristow R. и Chi D. опубликовали мета-анализ 21 исследования, посвященный изучению эффективности интервальных циторедуктивных операций при РЯ [6]. Проанализированы 22 группы пациенток, в которые вошли 835 женщин. Средневзвешенная доля больных с оптимальной циторедукцией в группах была выше, чем после первичных циторедукций, и составила 65,0% (варьировала от 0 до 100%). Однако, МПЖ для всех групп снизилась до 24,5 мес. Анализ показал, что МПЖ в группах больных без оптимальных циторедукций (0%) составила 12,5 мес., а в группах больных с долей оптимальных циторедукций 100% — 31,0 мес. Кроме того, было продемонстрировано, что увеличение доли больных с оптимальной циторедукцией в группе на 10% увеличивает МПЖ на 1,9 мес. ($p = 0,027$). Также отмечено, что каждый последующий курс НАХТ после 3 уменьшает МПЖ на 4,1 мес. ($p = 0,046$). Повышение доли больных, получавших таксаны на 10%, увеличивает МПЖ на 1,6 мес. ($p < 0,0005$). Не показано зависимости МПЖ от среднего возраста больных.

При выполнении хирургического вмешательства у первичных больных РЯ огромное значение приобретает так называемый «фактор хирурга». Во многих исследованиях было показано, что выполнение операции опытным хирургом-онкогинекологом, понимающим, что основной его задачей является максимальное, а, по возможности, полное удаление опухолевых масс, ведет к достижению оптимальной циторедукции более чем у 80% пациенток и МПЖ более 35 мес. Если пациентка оперируется у врачей других хирургических специальностей, то доля оптимальных циторедукций составляет около 30%, что ведет к значительному снижению МПЖ [11].

Ярким примером «агрессивной» хирургической тактики при РЯ являются исследования, опубликованные хирургами-онкогинекологами из Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга (Нью-Йорк).

Одно из таких исследований, опубликованное в 2006 г., посвящено хирургическому лечению больных РЯ, раком маточной трубы (РМТ), первичным раком брюшины (ПРБ) III-IV стадии. В исследовании проанализированы данные 465 пациенток. Было показано, что при выполнении полной циторедукции МПЖ больных составила 106 месяцев ($p < 0,01$). При остаточной опухоли $d \leq 0,5$ см МПЖ составила 66 мес., 0,6-1 см — 48 мес. Если остаточная опухоль была размером 1,1-2 см или более 2 см, МПЖ была достоверно хуже и составила 33 и 34 мес., соответственно ($p < 0,01$) [8].

В 2009 г. был опубликован анализ 3 рандомизированных исследований, в который вошли 3126 пациенток РЯ II-IV стадий. Доля полных циторедукций в исследованиях составила 33,5%, оптимальных циторедукций — 31,2%, неоптимальных циторедукций — 35,3%. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования статистически достоверно отличалась во всех группах и была наибольшей в группе больных без остаточной опухоли, а наименьшей — в группе больных с остаточной опухолью более 1 см. МПЖ составила 99,1 мес. в группе без остаточной опухоли, 36,2 мес. — с остаточной опухолью 0,1-1 см и 29,6 мес. — с остаточной опухолью более 1 см. Время до прогрессирования составило 15,5, 10,1 и 7,8 мес., соответственно. Интересно, что в группе больных без остаточной опухоли у 46% пациенток за время наблюдения прогрессирования не возникло, а у больных с остаточной опухолью 0,1-1 см без прогрессирования живут только 16,2% пациенток. Самым низким этот показатель был в группе больных с остаточной опухолью более 1 см — 10% [5].

В том же году хирурги из Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга (Нью-Йорк) опубликовали данные об изменении подхода к выполнению первичных циторедуктивных операций при РЯ. Основной идеей нового подхода было выполнение расширенных вмешательств на органах верхней половины брюшной полости. В анализ включено 378 пациенток РЯ, РМТ и ПРБ III-IV стадий. Одной группе больных ($n = 168$) выполнялись стандартные вмешательства, которые предусматривали пангистерэктомию, удаление большого сальника, резекцию тонкой и толстой кишки, аппендэктомию, тазовую и поясничную лимфодиссекцию. Второй группе больных ($n = 210$) выполнялся стандартный объем вмешательства плюс, по необходимости, диафрагмальная перитонэктомия или резекция диафрагмы, спленэктомия, дистальная резекция поджелудочной железы, резекция печени, холецистэктомия, удаление опухоли в области ворот печени. Во второй группе больных расширенные вмешательства потребовались 38% пациенток. При этом доля полных циторедукций увеличилась с 11% в первой группе до 27% во второй группе, а доля оптимальных циторедукций с 46 до 80%, соответственно ($p < 0,001$). МПЖ достоверно лучше была во второй группе пациенток (54 и 43 мес., соответственно) ($p = 0,03$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования достоверно лучше была во второй группе (31 и 14%, соответ-

ственно ($p=0,01$). Общая 5-летняя выживаемость в первой группе составила 35%, во второй группе — 47% ($p=0,03$) [9].

Данные рандомизированного исследования EORTC 55971, посвященного сравнительному анализу результатов первичных и интервальных циторедуктивных операций при РЯ, РМТ и ПРБ III-IV стадий, были опубликованы в 2010 г. [16]. В исследовании приняли участие 59 онкологических центров. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость. Вторичной конечной точкой были побочные эффекты, качество жизни и выживаемость без прогрессирования. В исследование включено 670 пациенток с гистологически или цитологически верифицированным диагнозом, которые были рандомизированы на 2 группы. В первую группу вошли 336 больных, которых на 1 этапе оперировали с последующим проведением 6 и более курсов химиотерапии. Второй группе больных ($n=334$) на первом этапе проводили 3 курса химиотерапии, далее выполняли интервальную циторедуктивную операцию и, в послеоперационном периоде, продолжали химиотерапию до 6 курсов и более. Частота оптимальных циторедукций составила 41,6% при первичных циторедуктивных операциях и 80,6% в группе интервальных циторедуктивных операций. Кровотечения 3-4 степени, инфекционные осложнения 3-4 степени, тромбозы и эмболии чаще встречались у больных после первичной циторедукции. Послеоперационная летальность в первой группе составила 2,5%, во второй группе — 0,7%. Общая и безрецидивная выживаемость была одинакова в обеих группах больных. МПЖ в группе первичной циторедукции составила 29 мес., в группе интервальной циторедукции — 30 мес. ($OR=0,98$ (90%ДИ, 0,84-1,13)). Время до прогрессирования в обеих группах составило 12 мес. ($OR=1,01$ (90%ДИ, 0,89-1,15)). Однако, при анализе МПЖ в зависимости от размера остаточной опухоли в группе больных, оперированных на первом этапе, в группе полной циторедукции она составила 45 мес., при остаточной опухоли 1-10мм — 32 мес., при остаточной опухоли более 10мм — 26 мес. В группе больных, получавших на первом этапе химиотерапию, МПЖ составила 38, 27 и 25 мес., соответственно. Таким образом, преимущество МПЖ у больных после первичной циторедукции по сравнению с химиотерапией на первом этапе составило 7, 5 и 1 мес., соответственно. Тем не менее, авторы делают вывод о равной эффективности первичной и интервальной циторедукции.

В 2012 г. были опубликованы данные ретроспективного анализа пациенток РЯ, РМТ и ПРБ III-IV стадий, получавших лечение с 1998 по 2006 гг. в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга (Нью-Йорк) [10]. Включение в анализ проводилось по критериям включения EORTC 55971 и за тот же период времени. Этим критериям отвечали 316 пациенток, 285 (90%) из которых на первом этапе выполнена циторедуктивная операция, и 31 (10%) больной лечение было начато с химиотерапии. МПЖ в группе первичной циторедукции

составила 50 мес., в группе интервальной циторедукции — 37 мес., медиана времени до прогрессирования — 17 и 13 мес., соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 24 мес. при полной циторедукции, 17 мес. — при остаточной опухоли 1-10 мм, и 13 мес. — при остаточной опухоли более 10 мм. МПЖ в этих группах составила 78, 50 и 36 мес., соответственно. При сравнении результатов лечения больных из исследования EORTC 55971 ($n=336$) и Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга (MSKCC) ($n=285$), включенных в эти исследования по идентичным критериям, показано, что частота первичных оптимальных циторедукций в исследовании EORTC 55971 составила 41,6%, а в исследовании MSKCC — 71%. Послеоперационная летальность в исследовании EORTC 55971 была 2,5%, в исследовании MSKCC — 0,7%. МПЖ при первичной циторедукции в исследовании MSKCC были на 21 мес. больше, чем в исследовании EORTC 55971, время до прогрессирования — на 5 мес. больше в исследовании MSKCC. При сравнении МПЖ при первичной циторедукции в обоих исследованиях преимущество в исследовании MSKCC составило 33 мес. при полной циторедукции, 18 мес. — при остаточной опухоли 1-10 мм, 10 мес. — при остаточной опухоли более 10 мм. Преимущество МПЖ у больных после первичной циторедукции в исследовании MSKCC по сравнению с интервальной циторедукцией в этом же исследовании составило 13 мес., а по сравнению с интервальной циторедукцией в исследовании EORTC 55971 — 20 мес. Преимущество медианы времени до прогрессирования у больных после первичной циторедукции в исследовании MSKCC по сравнению с интервальной циторедукцией в этом же исследовании составило 4 мес., а по сравнению с интервальной циторедукцией в исследовании EORTC 55971 — 5 мес.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что выполнение циторедуктивной операции в оптимальном объеме больным РЯ, РМТ и ПРБ III-IV стадий на первом этапе имеет преимущество в выживаемости по сравнению с интервальной циторедукцией. Таким образом, у каждой первичной больной распространенным РЯ, РМТ и ПРБ должен рассматриваться вопрос о возможности выполнения первичной циторедуктивной операции. Какие факторы не позволяют выполнить операцию на первом этапе? Во-первых, тяжелое общее состояние больной, при котором пациентка не перенесет обширного хирургического вмешательства. Во-вторых, отсутствие возможности оперироваться у опытного хирурга-онкогинеколога, который понимает задачи, стоящие перед хирургом при выполнении первичной циторедукции, владеющим необходимыми хирургическими навыками. В-третьих, невозможность выполнения оптимальной циторедукции на первом этапе.

На последнем пункте хотелось бы остановиться подробнее. В настоящее время нет ни одного метода исследования, позволяющего со 100% вероятностью определять возможность выполнения оптимальной циторедукции. Поэтому данные всех доступных методов обследо-

вания (клинические, лабораторные, данные различных методов визуализации) рассматриваются в совокупности в каждом конкретном случае. Иногда необходимо совместное обсуждение возможности выполнения оптимальной операции онкогинекологами, хирургами смежных специальностей и специалистами КТ и МРТ. Какие данные позволяют предположить невозможность выполнения оптимальной циторедукции? Это вовлечение в опухолевый процесс верхней брыжеечной артерии; диффузная опухолевая инфильтрация брыжейки тонкой кишки; диффузный или сливной канцероматоз желудка и/или тонкой кишки, требующий большого объема резекции; наличие нерезецируемых висцеральных метастазов; вовлечение в опухолевый конгломерат поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, сосудов печеночно-12-перстной связки и/или чревного ствола [15].

Когда и в каком объеме следует выполнять лимфодиссекцию при РЯ? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо проанализировать частоту поражения различных групп лимфатических узлов и влияние их удаления на результаты лечения. В 2009 г. были опубликованы данные ретроспективного французского исследования, в которое вошли данные о лечении 355 пациенток РЯ I–IV стадии [13]. Двумстам пятидесяти двум больным лимфодиссекция была выполнена при первичной циторедукции, 103 больным — при интервальной циторедукции. В каждой из групп двум третям больных была выполнена тазовая и поясничная лимфодиссекция, и в одной трети наблюдений — или тазовая, или поясничная лимфодиссекция. Оказалось, что частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при РЯ примерно одинакова при первичной циторедукции (50%) и после проведения НАХТ (45%). Наиболее часто поражаются лимфатические узлы аортокавального промежутка (70%), реже — лимфатические узлы слева от аорты между левой почечной и нижней брыжеечной артериями (57%), еще реже — левые наружные подвздошные лимфатические узлы (54%). Наиболее редко поражаются лимфатические узлы справа от нижней полой вены и правые общие подвздошные лимфатические узлы (30%). Наиболее часто поражаются регионарные лимфатические узлы при серозном и недифференцированном РЯ (69 и 50%, соответственно), наиболее редко — при муцинозном (7%) и светлоклеточном (14%) РЯ. Частота поражения регионарных лимфатических узлов возрастает по мере увеличения стадии заболевания. При T1 частота поражения регионарных лимфатических узлов составляет 10%, при T2 — 27%, при T3 — 62%. Частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при T1 составляет 64%, при T2 — 46%. При T3 наиболее часто поражаются обе группы лимфатических узлов (тазовые и поясничные) — в 44% наблюдений. Поэтому лимфодиссекция при РЯ должна всегда подразумевать удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов.

При многофакторном анализе независимыми факторами риска лимфогенных метастазов являются поздняя стадия заболевания (T2c–T3c), гистологическое строе-

ние опухоли с высокой частотой лимфогенных метастазов, наличие отдаленных метастазов. В зависимости от комбинации этих трех факторов авторами была разработана предсказательная стратификация вероятности поражения регионарных лимфатических узлов. При отсутствии факторов риска (т.е. ранней стадии (T1a–T2b), гистологическом типе опухоли с низкой частотой лимфогенных метастазов и отсутствии отдаленных метастазов) вероятность метастатического поражения регионарных лимфатических узлов составляет 5%, при наличии всех трех факторов — 90%.

С целью выявления влияния лимфодиссекции на отдаленные результаты лечения больных распространенным РЯ было проведено рандомизированное исследование, результаты которого опубликованы в 2005 г. [3]. В исследовании приняли участие 13 онкологических центров и было включено 427 пациенток РЯ IIIВ–С и IV (метастатический плеврит) стадий после первичной оптимальной циторедукции. Двумстам одиннадцати пациенткам выполнено удаление увеличенных лимфатических узлов, 216 больным была выполнена тазовая и поясничная лимфодиссекция, при которой удалялись не менее 25 тазовых и 15 поясничных лимфатических узлов. В первой группе среднее число удаленных тазовых и поясничных лимфатических узлов составило 1, во второй группе — 28,5 и 23,0, соответственно. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования была достоверно лучше в группе больных после лимфодиссекции (31,2%) по сравнению с группой удаления увеличенных лимфатических узлов (21,6%) ($p=0,022$). Однако, достоверного увеличения общей 5-летней выживаемости не было достигнуто — 49,5 и 48%, соответственно ($p=0,768$).

В анализ 3 рандомизированных исследований, который был опубликован в 2010 г., вошли 1942 пациентки РЯ IIВ–IV стадий после оптимальной циторедукции [4]. В группе больных с полной циторедукцией тазовая и поясничная лимфодиссекция достоверно увеличивает общую 5-летнюю выживаемость (67,4%) по сравнению с пациентками без лимфодиссекции (59,2%) ($p=0,0166$). МПЖ у больных после полной циторедукции при выполнении регионарной лимфодиссекции составила 103 мес., без лимфодиссекции — 84 мес. В группах больных с остаточной опухолью 1–10 мм достоверных отличий в общей 5-летней выживаемости при выполнении регионарной лимфодиссекции не получено ($p=0,065$). Кроме того, при подгрупповом анализе было показано, что в группе больных после полной циторедукции и при отсутствии увеличенных регионарных лимфатических узлов выполнение лимфодиссекции увеличивало МПЖ на 25 мес. (108 и 83 мес., соответственно) ($p=0,0081$). Также было показано, что в группе больных с остаточной опухолью 1–10 мм и наличием увеличенных регионарных лимфатических узлов (по данным предоперационного обследования или интраоперационной ревизии) выполнение регионарной лимфодиссекции достоверно увеличивало общую 5-летнюю выживаемость (33 и 17%, соответственно) ($p=0,0038$).

Подводя итог, следует подчеркнуть, что выполнение первичных циторедуктивных операций продолжает оставаться «стандартом» лечения больных распространенным РЯ, РМТ, ПРБ. Выполнение первичных циторедуктивных операций с последующей химиотерапией у больных РЯ, РМТ, ПРБ III-IV стадий имеет преимущество в выживаемости по сравнению с НАХТ и последующей интервальной циторедукцией.

Проведение неoadъювантной химиотерапии показано больным: 1) которые не перенесут первичного хирургического вмешательства из-за тяжелого общего состоя-

ния; 2) которые не имеют возможности оперироваться у опытного хирурга-онкогинеколога; 3) при невозможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе (по мнению бригады опытных хирургов-онкологов).

Больным РЯ необходимо выполнять тазовую и поясничную лимфодиссекцию. Выполнение лимфодиссекции больным РЯ при первичных циторедуктивных операциях показано при: 1) ранних стадиях; 2) поздних стадиях РЯ после выполнения оптимальной циторедукции.

Список литературы

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. — 235 с.
2. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2003. — Vol. 13. — P. 163–168.
3. Benedetti-Panici P, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancì N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. 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. — Vol. 97. — P. 560–566.
4. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 1733–1739.
5. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials // *Cancer.* — 2009. — Vol. 115. — P. 1234–1244.
6. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103. — P. 1070–1076.
7. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a Meta-Analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1248–1259.
8. Chi DS, Eisenbauer EL, Lang J, Hub J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103. — P. 559–564.
9. Chi DS, Eisenbauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — Vol. 114. — P. 26–31.
10. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR. 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. — Vol. 124. — P. 10–14.
11. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Perticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 90, N 2. — P. 390–396.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
13. Fournier M, Stoeckle E, Guyon F, Brouste V, Thomas L, MacGrogan G, Floquet A. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer sites and risk factors in a series of 355 patients // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2009. — Vol. 19, N 8. — P. 1307–1313.
14. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — Vol. 47. — P. 159–166.
15. van Meurs HS, Tąjlik P, Hof MHP, Vergote I, Kenter G.G., Mol BJ, Buist MR, Bossuyt PM. 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 // *European J. of Cancer.* — 2013. — Vol. 49. — P. 3191–3201.
16. Vergote I, Tropé C.G., Amant F, Kristensen G.B., Eblen T, Johnson N, Verbeijen RHM, van der Burg MEL., Lacave AJ, Benedetti-Panici P, Kenter G.G., Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart G.C.E., Pecorelli S, Reed N.S. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 943–953.