

Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы)

Р.К.Танделов^{✉1,2}, В.Ю.Сельчук^{1,2}, К.Ю.Морхов², В.М.Нечушкина^{2,3}, В.В.Кузнецов²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉romanyh@yandex.ru

Представлен обзор исследований, посвященных сравнению эффективности первичных и промежуточных циторедуктивных операций при распространенном раке яичников. По данным метаанализов и ретроспективных исследований, наилучшие результаты лечения отмечаются при выполнении операции на I этапе лечения при условии полного удаления визуально определяемой опухоли. Если остаточная опухоль более 1 см, то первичная циторедукция не дает увеличения выживаемости. Данные рандомизированных исследований не подтвердили преимущества первичных циторедуктивных операций.

Ключевые слова: рак яичников, циторедуктивные операции, первичная циторедукция, промежуточная циторедукция, оптимальная циторедукция, полная циторедукция, остаточная опухоль, неoadъювантная химиотерапия.

Для цитирования: Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю. и др. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы). Современная Онкология. 2018; 20 (1): 5–10.

Review

The role of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer (review)

R.K.Tandelov^{✉1,2}, V.Yu.Sel'chuk^{1,2}, K.Yu.Morkhov², V.M.Nechushkina^{2,3}, V.V.Kuznetsov²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉romanyh@yandex.ru

Abstract

The published results of primary and interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer are discussed. According to meta-analyses and retrospective studies primary cytoreduction without macroscopic residual tumor has the best results. If the size of the largest residual tumor is more than 1 cm, primary debulking provides no benefit. Published randomized trials didn't prove benefits of primary debulking surgery.

Key words: ovarian cancer, cytoreductive surgery, primary debulking surgery, interval debulking surgery, optimal cytoreduction, residual disease, neoadjuvant chemotherapy.

For citation: Tandelov R.K., Sel'chuk V.Yu., Morkhov K.Yu. et al. The role of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer (review). Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 5–10.

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2013 г. в России в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и смертности от них РЯ занимал 8-е (4,6%) и 7-е (5,7%) места соответственно. С 2008 по 2013 г. заболеваемость РЯ в России практически не изменилась (10,8 и 10,9 на 100 тыс. женщин соответственно). Смертность за аналогичный период времени снизилась с 5,7 до 5,5 на 100 тыс. женщин. В 2013 г. среди впервые выявленных больных РЯ преобладали больные с III–IV стадиями заболевания (61,4%). Обращает на себя внимание высокая летальность на 1-м году после установления диагноза, которая в 2013 г. составила 23,7% [1].

Основными методами лечения РЯ остаются хирургический и лекарственный. Последовательность применения

этих методов у больных распространенным РЯ (III–IV стадий) длительное время остается предметом оживленных дискуссий. К настоящему времени сформировались две основные точки зрения на тактику лечения этих больных. Сторонники агрессивной хирургии полагают, что по возможности всем пациенткам на I этапе необходимо выполнять циторедуктивную операцию (первичная циторедукция) с последующим проведением химиотерапии. Оппоненты считают необходимым начинать лечение с неoadъювантной (индукционной) химиотерапии с последующей циторедуктивной операцией (промежуточная циторедукция) и дальнейшей химиотерапией. Сторонники этой точки зрения указывают на то, что неoadъювантная химиотерапия уменьшает размеры первичных и метастатических опухолей, повышает частоту оптимальных циторедукций,

уменьшает кровопотерю и частоту осложнений, сокращает сроки госпитализации пациенток. Кроме того, такой подход позволяет выявить группу пациенток с платинорефрактерными опухолями, крайне неблагоприятную в прогностическом отношении [2].

Понимание определяющего влияния очередности и оптимальности выполнения циторедуктивных операций на выживаемость больных распространенным РЯ, раком маточных труб (РМТ) и первичным раком брюшины (ПРБ) постепенно формировалось в работах последних десятилетий. Одним из первых к этому вопросу обратился известный гинеколог J.Meigs, в 1934 г. предложивший удалять максимально возможный объем опухоли у больных распространенным РЯ в качестве способа повышения эффективности последующей лучевой терапии [3]. Поворотным моментом, кардинально изменившим научные представления о роли циторедуктивных операций в лечении больных РЯ, стали результаты опубликованного в 1975 г. исследования C.Griffiths. Целью данной работы было выявление независимых прогностических факторов, определяющих выживаемость больных РЯ. Анализ результатов лечения 102 больных РЯ II–III стадий показал, что наиболее значимыми прогностическими факторами являются гистологический тип и размер остаточной опухоли (наибольшей опухоли, оставшейся после циторедуктивной операции). Продолжительность жизни пациенток с остаточной опухолью более 1,5 см в диаметре во всех случаях оказывалась значимо ниже, чем у пациенток с меньшей остаточной опухолью. Кроме того, при остаточной опухоли 1,5 см и менее продолжительность жизни пациенток оказалась обратно пропорциональной ее размеру. Также было показано, что удаление части опухолевых масс при размере остаточной опухоли более 1,5 см не увеличивает продолжительность жизни пациенток. На основании полученных данных был сделан вывод, сохраняющий свою актуальность по сей день: максимальная эффективность циторедуктивных операций достигается при полном и безопасном удалении всех визуально определяемых опухолей [4].

В исследованиях последующих десятилетий было многократно продемонстрировано, что основным независимым фактором, определяющим прогноз больных РЯ, является размер наибольшей остаточной опухоли после циторедуктивной операции, т.е. оптимальность циторедукции [5]. Представления о том, какой размер остаточной опухоли считать оптимальным, менялись по мере публикации результатов новых исследований. В 1970-х годах оптимальным считался размер остаточной опухоли 2 см и менее. В следующем десятилетии в качестве оптимального принимался установленный в исследовании GOG 47 (Gynecologic Oncology Group) размер остаточной опухоли менее 3 см [6]. Завершенное в 1991 г. исследование GOG 97 в качестве оптимальной определило остаточную опухоль 1 см и менее [7]. Данный вопрос продолжает оставаться предметом дискуссий, но общепринятыми в настоящее время являются критерии GOG, согласно которым оптимальным считается такое циторедуктивное вмешательство, при котором после операции размер отдельных остаточных опухолей не превышает 1 см. При этом наилучшим вариантом оптимальной циторедукции является полная циторедукция, подразумевающая отсутствие визуально определяемой остаточной опухоли. Если размер хотя бы одного из оставшихся опухолевых узлов превышает 1 см, циторедукция считается неоптимальной (или субоптимальной), что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором [8].

Тем не менее значение оптимальности циторедуктивной операции как независимого фактора прогноза у больных РЯ оспаривалось рядом авторов. Выдвигались предположения, что более высокая выживаемость пациенток после оптимальной циторедукции достигается благодаря исходно меньшей опухолевой массе, т.е. является следствием либо меньшего распространения опухоли, либо ее менее агрессивных биологических свойств [8].

В поисках ответа на этот вопрос W.Hoskins и соавт. проанализировали результаты исследования GOG 52, в кото-

ром оценивалось влияние полноты первичной циторедукции на выживаемость у больных РЯ III стадии. Основным критерием включения в исследование был размер остаточной опухоли 1 см и менее после первичной циторедукции. Пациентки были разделены на 2 группы. В 1-й группе оптимальность циторедукции была обусловлена исходно минимальным опухолевым поражением верхнего этажа брюшной полости, во 2-й – достигалась собственно циторедукцией. Медиана продолжительности жизни (МПЖ) в 1 и 2-й группах составила 50 и 30 мес соответственно, на основании чего был сделан вывод, что выполнение первичной циторедукции в оптимальном объеме неспособно уравнивать шансы пациенток, обеспечив им одинаковую выживаемость независимо от исходного объема опухоли. Тем не менее авторы подчеркнули, что предполагаемые агрессивные биологические свойства опухоли не должны служить основанием для отказа от выполнения операции в оптимальном объеме, когда это возможно [9]. В дальнейшем результаты этого исследования были поставлены под сомнение, так как существенное различие в выживаемости между 2 группами пациенток могло объясняться разной долей пациенток с полной циторедукцией. В 1-ю группу были включены пациентки с микроскопическим поражением верхнего этажа брюшной полости или опухолями менее 1 см в диаметре (IIA и IIIB стадии по классификации FIGO 2010 г.), в то время как во 2-ю группу вошли пациентки с макроскопическим определяемыми опухолями более 1 см (IIIB и IIIC стадии). Очевидно, что полная циторедукция в 1-й группе пациенток представляется более достижимой, чем во 2-й, что подтверждается данными самого исследования: частота выполнения полной циторедукции в 1 и 2-й группах составила 41 и 17% соответственно. Гипотеза о различных биологических свойствах опухолей не нашла своего подтверждения: при генетическом исследовании каких-либо различий у пациенток с оптимальной и неоптимальной циторедукцией не найдено [8, 10].

Значимое влияние размера остаточной опухоли (т.е. оптимальности выполнения циторедуктивных операций) на прогноз больных РЯ, РМТ и ПРБ IIIC стадии было показано в опубликованном в 2006 г. исследовании коллектива авторов из Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга (MSKCC). В этом исследовании были проанализированы результаты лечения 456 пациенток. В группе больных, которым была выполнена полная циторедукция, МПЖ составила 106 мес, при остаточной опухоли размером до 0,5 см МПЖ составила 66 мес, 0,6–1,0 см – 48 мес, 1,1–2,0 см – 33 мес и более 2,0 см – 34 мес соответственно [8].

Интересные закономерности были выявлены в метаанализах, проведенных R.Bristow и соавт. В 2002 г. был опубликован метаанализ 53 исследований, включавших в себя 81 группу пациенток общей численностью 6885 человек, в них изучалась эффективность первичных циторедуктивных операций при распространенном РЯ. Было установлено, что частота оптимальной циторедукции является основным прогностическим фактором, определяющим продолжительность жизни больных. Увеличение доли пациенток, которым выполнена оптимальная циторедукция, на 10% увеличивает МПЖ на 5,5% [11]. Опубликованный в 2006 г. метаанализ включал в себя 22 группы пациенток общей численностью 835 человек и был посвящен изучению эффективности промежуточных циторедуктивных операций у больных РЯ III–IV стадий. В нем было показано, что аналогичное (на 10%) увеличение доли пациенток с оптимальной промежуточной циторедукцией увеличивает МПЖ на 1,9 мес, а каждый курс неoadьювантной химиотерапии после 3-го снижает МПЖ на 4,1 мес. Начало лечения с химиотерапии ассоциировалось с более низкой общей выживаемостью [12].

В настоящее время выдвинуто несколько предположений, объясняющих значимое влияние полноты циторедукции на выживаемость больных РЯ, РМТ и ПРБ.

1. Скорость роста опухолевых узлов на определенном этапе превышает скорость образования в них новых кровеносных сосудов, в результате в опухолях появляются участки

некроза и гипоксии. Находящиеся в условиях гипоксии опухолевые клетки в силу низкой митотической активности и удаленности от кровеносного русла оказываются малодоступными и малочувствительными к действию химиопрепаратов. Оптимальное удаление опухолевых масс создает условия для улучшения кровоснабжения и активного включения этих клеток в процесс деления, делая их более чувствительными к проводимой в последующем химиотерапии [11].

2. Иное объяснение можно получить, применяя к РЯ модель опухолевого роста Skipper–Schabel–Wilcox, согласно которой при назначении определенного цитостатического режима фракция клеточной гибели (cell-kill) экспоненциально растущих опухолей, характеризующихся однородной чувствительностью к цитостатикам, всегда постоянна (log-kill), независимо от первоначального объема клеточной популяции. Если каждый курс химиотерапии уничтожает 90% опухолевых клеток, уменьшая их количество на 1 порядок («one-log kill»), то, следуя этой математической логике, излечение достигается, если после лечения не остается опухолевых клеток. Очевидно, что вероятность достижения такого результата определяется исходным количеством опухолевых клеток, т.е. размером опухоли до начала химиотерапии [13, 14].
3. В соответствии с моделью опухолевого роста Goldie–Coldman шансы на излечение злокачественной опухоли с помощью химиотерапии зависят от частоты спонтанных мутаций в злокачественных клетках, вызывающих появление резистентных клонов. Частота таких мутаций, в свою очередь, определяется количеством опухолевых клеток до начала лечения. Исходя из этого логично предположить, что выполнение оптимальной первичной циторедукции обеспечивает удаление подавляющей части популяции опухолевых клеток до начала химиотерапии, тем самым уменьшая ее генетическое разнообразие и снижая вероятность мутаций, приводящих к лекарственной устойчивости [15].
4. Согласно модели опухолевого роста Norton–Simon, основанной на кинетике Гомпертца, при большом размере опухоли (фаза плато) ее рост замедляется, и опухоль становится резистентной к цитостатикам. При уменьшении размера опухоли ее рост возобновляется, и она быстро достигает прежнего объема, что предполагает большую чувствительность микрометастазов к химиотерапии и, соответственно, большую эффективность последней при использовании в адьювантном режиме. Таким образом, можно предположить, что выполнение циторедукции при достижении определенного порогового (оптимального) размера остаточной опухоли создает условия для максимальной реализации эффекта химиотерапии. Также в рамках этой теории можно объяснить, почему в случае неоптимальной циторедукции размер остаточной опухоли не оказывает влияния на продолжительность жизни больных [16].
5. Выполнение оптимальной циторедукции на I этапе лечения приводит к уменьшению или устранению симптомов, вызванных сдавлением опухолью органов брюшной полости, и уменьшению продукции асцитической жидкости. В результате у пациенток улучшаются питание, качество жизни, восстанавливается иммунитет и повышается переносимость дальнейшего лечения [17].

Имея представление о теоретической обоснованности агрессивных первичных циторедуктивных вмешательств, необходимо оценить их практическую осуществимость, эффективность и безопасность для пациенток.

Для РЯ, РМТ и ПРБ помимо лимфогенного и гематогенного характерно раннее массивное имплантационное метастазирование по брюшине, что обуславливает своеобразие хирургического подхода к лечению этих новообразований. Для большинства злокачественных опухолей органов брюшной полости диссеминация по брюшине – признак бесперспективности и нецелесообразности попыток хирургического лечения, а интраоперационное ее выявление – основание для завершения операции или ограничения ее объема симптоматическим вмешательством.

РЯ, а также РМТ и ПРБ, с точки зрения хирурга-онколога, заметно отличаются от других злокачественных опухолей брюшной полости по характеру распространения. Для РЯ, РМТ и ПРБ характерна диссеминация по брюшине, при которой растущие на ней опухолевые узлы в большинстве случаев не прорастают в подлежащие ткани и органы. Это позволяет хирургу отделять даже крупные и многочисленные опухоли вместе с брюшиной, не нанося значительной травмы покрываемым ею органам. Удаление массивно пораженного опухолью большого сальника с кажущимся вращением в поперечную ободочную кишку при осторожной острой диссекции зачастую не требует резекции кишки, сопровождаясь только повреждением ее серозного покрова (но требует от хирурга технического мастерства и терпения).

В 2009 г. хирурги MSKCC опубликовали данные об изменении подхода к выполнению первичных циторедуктивных операций. В основе нового подхода было выполнение расширенных операций на органах верхней половины брюшной полости с целью максимальной циторедукции. В анализ были включены 378 больных РЯ, РМТ и ПРБ III–IV стадий. В 1-й группе (n=116) выполнялись стандартные вмешательства. Во 2-й группе (n=210) 38% пациенток потребовались расширенные операции на органах верхней половины брюшной полости. В результате частота полных циторедукций повысилась с 11% в 1-й группе до 27% – во 2-й, оптимальных циторедукций – с 46 до 80% соответственно. Осложнения чаще встречались во 2-й группе, смертность была одинаковой – 0,6 и 1,0% соответственно. МПЖ в 1 и 2-й группе составила 43 и 54 мес, 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 14 и 31%, 5-летняя общая выживаемость – 35 и 47% соответственно [18].

Полученные в исследованиях MSKCC данные убедительно продемонстрировали необходимость выполнения циторедуктивных операций большим РЯ, РМТ и ПРБ на I этапе лечения в максимально полном объеме. Но данные исследования не были рандомизированными и не имели достоверности уровня А, поэтому дискуссии о месте хирургии в лечении этих злокачественных опухолей продолжились. Дать исчерпывающий ответ на данный вопрос могло только проведение крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

В 2010 г. были опубликованы результаты первого такого исследования – EORTC 55971. Авторы исследования сравнили общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту осложнений после первичных и промежуточных циторедуктивных операций у больных РЯ, РМТ, ПРБ III–IV стадий. На базе 59 онкологических центров были отобраны 670 пациенток с гистологически или цитологически верифицированным диагнозом, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 336 больных, которых на I этапе оперировали с последующим проведением 6 курсов и более химиотерапии. Во 2-й группе, которую составили 334 пациентки, на I этапе проводили 3 курса химиотерапии, затем выполняли промежуточную циторедуктивную операцию, после чего продолжали химиотерапию до 6 курсов и более. МПЖ больных 1-й группы составила 29 мес, 2-й – 30 мес. Медиана времени до прогрессирования в обеих группах составила 12 мес. Частота оптимальных циторедукций в 1-й группе оказалась 41,6%, во 2-й – 80,6%, послеоперационная летальность – 2,5 и 0,7% соответственно. Осложнения чаще встречались в 1-й группе, чем во 2-й: кровотечения 3–4-й степени – в 7,4 и 4,1%, инфекционные осложнения 3–4-й степени – в 8,1 и 1,7%, тромбозы и эмболии – в 2,6 и 0% случаев соответственно. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были одинаковыми в обеих группах. На основании полученных данных авторами исследования был сделан вывод о равной эффективности первичных и промежуточных циторедуктивных операций при большей безопасности последних [19]. Опубликованные результаты исследования подверглись обоснованной критике: оппоненты указывали на низкие показатели выживаемости, низкую общую частоту оптимальных циторедукций и значительные различия между исследовательскими центрами по частоте выполнения оптимальных циторедукций [20, 21].

Своего рода ответом на это исследование стали результаты опубликованного в 2012 г. ретроспективного исследования онкогинекологов MSKCC. В исследование были включены больные РЯ, РМТ и ПРБ III–IV стадий, получавшие лечение с 1998 по 2006 г. Включение осуществлялось по критериям исследования EORTC 55971 за аналогичный период времени. Из 316 включенных пациенток 285 (90%) были прооперированы на I этапе, у 31 (10%) лечение начато с химиотерапии. МПЖ в 1-й группе составила 50 мес, во 2-й – 37 мес, медиана времени до прогрессирования – 17 и 13 мес соответственно. Частота первичных оптимальных циторедукций в исследованиях MSKCC составила 71%, в исследовании EORTC 55971 – 41,6%, летальность – 0,7 и 2,5% соответственно. Сравнение результатов лечения пациенток, включенных в исследование по одинаковым критериям, показало убедительное преимущество агрессивной тактики хирургов MSKCC по всем сравниваемым параметрам и наглядно показало, какой весомый вклад в успех лечения больных РЯ, РМТ и ПРБ вносит фактор хирурга. Кроме того, в исследовании MSKCC была вновь убедительно показана зависимость результатов лечения от размеров остаточной опухоли [20].

Очень схожим с исследованием EORTC 55971 – как по дизайну, так и по результатам – оказалось многоцентровое рандомизированное исследование CHORUS, результаты которого были опубликованы в 2015 г. Из 550 включенных в исследование пациенток у 276 лечение было начато с операции, у 274 – с химиотерапии. МПЖ в 1 и 2-й группах составила 22 и 24 мес, медиана времени до прогрессирования – 10 и 12 мес, смертность – 6 и менее 1% соответственно. Осложнения 3–4-й степени также чаще встречались в группе пациенток, которым была выполнена первичная циторедукция, – 24 и 14% соответственно. Частота оптимальных циторедукций в 1-й группе составила 41%, во второй – 73%

[22]. Выводы исследования и последующая их критика оказались аналогичны таковым исследования EORTC 55971, в очередной раз оживив дискуссию о роли фактора хирурга в лечении РЯ.

Таким образом, высокая эффективность первичных циторедуктивных вмешательств продемонстрирована только в нерандомизированных исследованиях. Завершенные на сегодняшний день рандомизированные исследования (EORTC 55971 и CHORUS) не подтвердили этого, однако принцип агрессивного хирургического подхода в лечении РЯ, РМТ и ПРБ нашел свое отражение в руководствах Национальной онкологической сети США (NCCN), Европейского общества клинической онкологии (ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), рекомендуя выполнение на I этапе лечения максимально полной циторедуктивной операции.

Циторедуктивные операции приносят больным пользу не фактом своего выполнения, а только при условии достижения вполне определенного (порогового) размера остаточной опухоли, который выступает единственным объективным критерием их эффективности.

При выполнении хирургического вмешательства решающее значение приобретает квалификация хирурга (фактор хирурга), основной целью которого должно быть максимальное (а по возможности полное) удаление всех визуально определяемых опухолевых узлов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве

Спонсоры отсутствуют.

Литература/References

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. / Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlo-kachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2013 g. M.: Izdatel'skaia gruppya RONTs, 2015. [in Russian]
2. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Suppl. 2): 163–8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2003.13354.x
3. Meigs J.V. *Tumors of the Female Pelvic Organs*. New York, NY, Macmillan, 1934.
4. Grifflths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101–4.
5. Pölcher M, Zivanovic O, Cbi DS. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Womens Health (Lond)* 2014; 10 (2): 179–90. DOI: 10.2217/wbe.144
6. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1986; 57 (9): 1725–30. DOI: 10.1002/1097-0142(19860501)57:9
7. Omura GA, Brady MF, Homesley HD et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9 (7): 1138–50. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.7.1138
8. Cbi DS, Eisenbauer EL, Lang J et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103 (2): 559–64. DOI: 10.1016/j.jygyno.2006.03.051
9. 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; 47 (2): 159–66. DOI: 10.1016/0090-8258(92)90100-W
10. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival? *Gynecol Oncol* 2001; 82 (3): 435–41. DOI: 10.1006/gyno.2001.6313
11. 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 (5): 1248–59. DOI: 10.1200/jco.2002.20.5.1248
12. Bristow RE, Cbi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (3): 1070–6. DOI: 10.1016/j.jygyno.2006.06.025
13. Чубенко В.А. Перспективные методы лечения злокачественных новообразований. *Практическая онкология*. 2007; 32 (4): 228–35. / Chubenko VA. Perspektivnye metody lecheniya zlo-kachestvennykh novoobrazovaniy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007; 32 (4): 228–35. [in Russian]
14. Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978; 41 (3): 936–40. DOI: 10.1002/1097-0142(197803)41:3
15. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63 (11–12): 1727–33.
16. Norton L. Conceptual and practical implications of breast tissue geometry: toward a more effective, less toxic therapy. *Oncologist* 2005; 10 (6): 370–81. DOI: 10.1634/theoncologist.10-6-370
17. Schorge JO, McCann C, Del Carmen MG. Surgical debulking of ovarian cancer: what difference does it make? *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3 (3): 111–7. DOI: 10.3909/riog0111
18. Cbi DS, Eisenbauer 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 (1): 26–31. DOI: 10.1016/j.jygyno.2009.03.018
19. Vergote I, Tropé CG, Amant F et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 943–53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
20. Cbi 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 (1): 10–4. DOI: 10.1016/j.jygyno.2011.08.014
21. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Хирургическое лечение рака яичников. *Практическая онкология*. 2014;

- 60 (4): 153–7. / Morkhov K.Iu., Nebusbkina V.M., Kuznetsov V.V. *Khirurgicheskoe lechenie raka iaichnikov. Prakticheskaia onkologiya. 2014; 60 (4): 153–7. [in Russian]*
22. Keboe 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 (9990): 249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6*

Сведения об авторах

Танделов Роман Казбекович – аспирант каф. онкологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», клиническая база – гинекологическое отд-ние НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: romanyh@yandex.ru

Сельчук Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», глав. врач клинических институтов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: onkofpd@gmail.com

Морхов Константин Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncogyn@ronc.ru

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ст. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncogyn@ronc.ru

Кузнецов Виктор Васильевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: oncogyn@ronc.ru