

Неoadъювантная химиотерапия при распространенном раке яичников: данные литературы и исследования *in vitro*

С. А. Кузнецов, И. Ж. Шубина, Л. Т. Мамедова, А. Н. Грицай,
Р. Ю. Насырова, М. В. Киселевский, В. В. Кузнецов
ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23
Контакты: Ирина Жановна Шубина irinashubina@mail.ru

В статье проанализирован большой объем литературных данных, посвященных изучению эффективности неoadъювантной химиотерапии (НХТ) при распространенном раке яичников (РЯ), проводимой перед стандартным хирургическим вмешательством. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что схема НХТ с последующей циторедуктивной операцией не менее эффективна, чем первичная циторедуктивная операция, однако до сих пор отсутствуют доказательства преимущества проведения НХТ. Собственные наблюдения были проведены с использованием операционного материала 17 больных РЯ со стадией Т3а–сNxM0, распределенных для сравнительного исследования на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациентки с РЯ, получавшие НХТ, во 2-ю — больные РЯ, не получавшие НХТ. В экспериментах *in vitro* полученные из интраоперационного материала опухолевые клетки обеих групп обладали способностью образовывать хорошо пролиферирующую культуру. Характеристики культуры опухолевых клеток РЯ проводили на основе анализа цитологических препаратов и функциональной активности этих клеток. Обнаружено, что 35 % опухолевых клеток из полученной культуры РЯ сохраняют свою устойчивость к цитотоксическому действию клеток-эффекторов (аутологических лимфоцитов) при соотношении клетка-мишень:клетка-эффектор 1:5. Таким образом, и в литературе, и в эксперименте нет однозначного подтверждения того, что применение НХТ перед циторедуктивной операцией является предпочтительным подходом при сравнении с первичным хирургическим лечением. Остается важным вопрос об оптимальном режиме НХТ, который повысил бы ее эффективность.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия, циторедуктивная операция, рак яичников, пролиферация, культура опухолевых клеток

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-3-61-66

Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: literature data and *in vitro* studies

S.A. Kuznetsov, I.Zh. Shubina, L.T. Mamedova, A.N. Gritsay, R.Yu. Nasyrova, M.V. Kiselevsky, V.V. Kuznetsov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This paper analyzes large amounts of literature data on studies of the efficiency of neoadjuvant chemotherapy (NCT) for advanced ovarian cancer (OC), which is performed prior to standard surgery. Clinical trials have demonstrated that a NCT regimen followed by cytoreductive surgery is less effective than primary cytoreductive one; however, evidence for the benefit of NCT is lacking so far. The authors conducted investigations using the intraoperative material obtained from 17 patients with T3a–cNxM0 OC, who were divided for a comparative examination into 2 groups. Group 1 included OC patients who received NCT; Group 2 comprised OC patients who did not. The tumor cells obtained from the intraoperative material of both groups were able to generate a well-proliferating culture in *in vitro* experiments. The cultured OC cells were characterized, by analyzing cytological specimens and the functional activity of these cells. It was ascertained that 35 % of the cultured tumor cells from OC retained their resistance to the cytotoxic action of effector cells (autologous lymphocytes) at a target cell/effector cell ratio of 1:5. Thus, both the literature and the experiment provide no unambiguous evidence supporting the fact that NCT before cytoreductive surgery is a better approach than primary surgical treatment. The optimal regimen of NCT, which would be able to enhance its efficiency, remains important.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, cytoreductive surgery, ovarian cancer, proliferation, cultured tumor cells

Введение

По оценке ВОЗ ежегодная заболеваемость раком яичников (РЯ) составляет 3,7 % в структуре онкологических заболеваний среди женщин и 4,2 % в общей смертности от рака. РЯ диагностируется в 70 % случаев на III–IV стадиях заболевания, что связывают с недостатком адекватных программ скрининга и отсутствием ранних клинических симптомов заболевания [1].

В настоящее время стандартом первичной терапии для больных распространенным РЯ предусмотрено хирургическое лечение с максимальной опухолевой редукцией и последующей адъювантной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином [2]. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении РЯ, у большинства этих больных развивается рецидив в течение 5 лет после установления диагноза.

За последнее десятилетие уровень 5-летней выживаемости больных распространенным РЯ не изменился в лучшую сторону. В последнее время в схему лечения включается проведение неoadъювантной химиотерапии (НХТ): 3 курса, как правило, перед циторедуктивной операцией (ЦО). Главным образом именно объем остаточной опухоли определяет уровень выживаемости, что обосновывает необходимость ЦО [3]. Однако часто полное удаление опухоли бывает невозможным вследствие значительного распространения опухолевого процесса.

РЯ — одна из наиболее чувствительных к цитотоксическим препаратам солидных опухолей: стандартная комбинированная химиотерапия таксанами и препаратами платины оказывается высокоэффективной у 80 % больных данной категории. При этом все большее распространение получает НХТ с последующей ЦО (НХТ-ЦО) [4, 5]. Проведение НХТ направлено на снижение биологической активности опухоли и уменьшение ее размеров, а также уменьшение накопления асцита и плеврита.

В настоящее время закончено рандомизированное клиническое исследование, проведенное Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и Канадским национальным институтом рака, в котором сравнивали эффективность первичной ЦО (ПЦО) и НХТ-ЦО [6]. В исследование были включены 718 больных РЯ или раком фаллопиевых труб III и IV стадий, которые были рандомизированы на 2 группы: 1-ю группу составили пациентки, которым была проведена ПЦО с последующей химиотерапией на основе платины, 2-ю группу — больные после НХТ-ЦО. Наибольший объем остаточной опухоли составлял не более 1 см после ПЦО у 41,6 % больных и у 80,6 % пациенток после НХТ-ЦО. В обеих группах показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости (ОВ) были сопоставимы, однако развитие послеоперационных осложнений, инфекций, кровотечений и послеоперационная смертность оказались несколько выше после ПЦО. При этом было отмечено значительное снижение ОВ в течение первых 3 мес за счет послеоперационной смертности и отложенного начала химиотерапии в группе ПЦО. Полное удаление опухоли являлось основным независимым фактором прогноза ОВ. Авторы полагают, что эффективность НХТ-ЦО сопоставима с эффективностью ПЦО с последующей НХТ у больных РЯ III или IV стадии с большой опухолевой массой. Основным прогностическим критерием является полное удаление опухоли вне зависимости от этапности лечения больной.

В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы, в результате которых предполагается получить ответ на вопрос, будет ли этапность лечения, включающая проведение НХТ перед ЦО,

более эффективной по сравнению со стандартом — ПЦО с последующей адъювантной химиотерапией.

Результаты исследования Клирингового центра для открытых исследований Соединенных Штатов (Clearing House for the Open Research of the United States, CHORUS) были представлены в 2013 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [7]. В период с 2004 по 2010 г. в исследование были включены 552 больных РЯ III и IV стадий, которые были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа — пациентки, перенесшие ПЦО с последующей адъювантной химиотерапией на основе платины, 6 курсов ($n = 276$), 2-я группа — пациентки после НХТ на основе платины, 3 курса с последующей ЦО ($n = 274$). Средний возраст в обеих группах составил 65 лет, средний размер опухоли — 8 см, средний период последующего наблюдения — 3 года. В обеих группах общее состояние приблизительно у 20 % больных было неудовлетворительным. Оптимальную циторедукцию можно было выполнить в 16 % случаев в группе ПЦО и у 40 % больных в группе НХТ-ЦО. Токсичность III степени и выше отмечена в 48 и 40 % случаев соответственно в группах НХТ и ПЦО, при этом серьезные послеоперационные осложнения III и IV степени наблюдали в 24 и 14 % случаев соответственно. Меньшая летальность в течение 28 сут была отмечена в группе НХТ — 1 (0,5 %), в группе ПЦО — 14 (5,6 %). Анализ результатов показал, что в группах ПЦО и НХТ медиана ОВ составила 22,8 и 24,5 мес соответственно, а медиана времени до прогрессирования — 10,2 и 11,7 мес соответственно [7]. Таким образом, в этом исследовании результаты подтвердили отсутствие преимущества проведения НХТ-ЦО перед выполнением ПЦО. Исследование японских ученых (JCOG 0602) проводилось по такому же дизайну, включало 300 пациенток с РЯ III–IV стадий, состояние по ECOG — 0–3 [8]. Исходя из результатов этого исследования, остается неясным оптимальное количество курсов НХТ. В данном исследовании были подтверждены безопасность и эффективность 6 курсов по схеме паклитаксел/карбоплатин в качестве НХТ [9].

Результаты последних ретроспективных исследований подтвердили клиническую значимость НХТ-ЦО. Датские авторы сравнивали данные группы пациенток, получавших НХТ-ЦО ($n = 515$), и группы ПЦО ($n = 990$) [5]. По медиане ОВ различий между 2 группами обнаружено не было, однако у больных, у которых достигнута полная циторедукция опухоли, отмечена лучшая медиана ОВ в группе ПЦО. По результатам многофакторного анализа НХТ-ЦО ассоциировалась с повышенным риском смерти в течение последующих 2 лет (относительный риск 1,81; 95 % доверительный интервал 1,39–2,35) [5].

К настоящему времени схема НХТ-ЦО стала предпочтительным режимом лечения больных распространенным РЯ [10, 11]. Несмотря на то, что НХТ может иметь практическое значение у больных, которым невозможно провести необходимое хирургическое вмешательство, ПЦО нельзя исключать из методов оптимального лечения [12, 13].

Стадирование РЯ должно подтверждаться результатами гистологического заключения. Во время операции важной остается визуальная оценка внутрибрюшинной диссеминации опухоли. При этом неясно, будет ли интраоперационная визуальная оценка одинакова в случае ПЦО и НХТ-ЦО, что несомненно важно для выполнения оптимальной циторедукции опухоли. Преоперационная НХТ может вызывать фиброз и спаечный процесс в брюшной полости, что влияет на интраоперационную оценку опухолевой диссеминации [14]. При гистологическом исследовании влияния НХТ на опухоль было показано, что НХТ вызывает изменения в виде некроза опухоли, фиброза, макрофагальной инфильтрации и воспаления, спровоцированного опухолью [15, 16]. Известно, что эти параметры являются значимыми прогностическими факторами при солидных опухолях, исходя из этого, можно предположить, что их значение является важным при планировании лечения больных РЯ. Результаты морфологического исследования образцов РЯ после НХТ у 101 пациентки показали, что единственным значимым фактором прогноза смерти от РЯ был высокий уровень морфологического ответа опухоли [15]. Более того, была показана значимость гистологического исследования операционных препаратов после НХТ [17]. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациенток с распространенным РЯ, получавших НХТ паклитакселом и карбоплатином с последующей ЦО. Терапевтическую эффективность оценивали по морфологическому заключению со степенью 0–III, основываясь на отсутствии опухолевых клеток, замещении некротической и фиброзной тканью или спровоцированном опухолью воспалении. Многофакторный анализ показал, что IV стадия РЯ, остаточная опухоль после операции размером не менее 1 см и гистологическая степень 0–I представляют независимые прогностические факторы снижения уровня ОВ. Степень 0–I также представляла независимый фактор прогноза повышенного риска рецидива в течение 6 мес.

В нескольких работах было показано, что НХТ может индуцировать резистентность к платине [18, 19]. Так, в рандомизированном исследовании EORTC-NCIC (National Cancer Information Center – Национальный онкологический информационный центр) было обнаружено, что у пациенток, получавших НХТ, потребовался меньший объем хирургического вмешательства, что, в свою очередь, сопровождалось сниже-

нием смертности и степени послеоперационных осложнений. Тем не менее проведение НХТ не увеличило ОВ, что, возможно, было связано с развитием лекарственной резистентности.

Таким образом, в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях было продемонстрировано, что схема НХТ-ЦО не менее эффективна, чем ПЦО, однако до сих пор отсутствуют ясные доказательства преимущества проведения НХТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 17 больных в возрасте от 50 до 70 лет с верифицированным диагнозом РЯ, стадия Т3а–сNxM0. Были сформированы 2 группы в соответствии со схемой преоперационной терапии: 8 больных, получивших 3 курса НХТ в режиме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC-5 или AUC-6 (группа НХТ-ЦО), и 9 больных, не получавших НХТ, которым была проведена ПЦО (группа ПЦО). Полученный интраоперационный материал, а именно – асцит, фрагмент опухолевой ткани, периферическую кровь, доставляли в лабораторию для исследования в течение первого часа. Все пациентки давали информированное согласие по форме, утвержденной этическим комитетом ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Получение культуры опухолевых клеток РЯ из асцитической жидкости. Опухолевые клетки дважды отмывали от асцитической жидкости центрифугированием при 1500 об/мин в течение 3 мин, используя раствор Хэнкса. Затем осадок ресуспендировали, клетки инкубировали в полной культуральной среде (ПКС) RPMI-1640 с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина (150 мкг/мл), пенициллина (50 Ед/мл) со стрептомицином (50 мкг/мл) в объеме 10 мл при 37 °С и 5 % CO₂.

Получение культуры опухолевых клеток РЯ из фрагмента опухолевой ткани. Интраоперационные препараты подвергали механической дезагрегации, получали клеточную суспензию, дважды отмывали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 3 мин в 10-кратном объеме раствора Хэнкса. Центрифугат фильтровали через стерильную нейлоновую сетку для клеток с диаметром пор 40 мкм (SPL Lifesciences, Корея), клетки инкубировали в ПКС в стандартных условиях.

Приготовление цитологического препарата. Суспензию клеток наносили на стекла, покрытые полилизинном, окрашивали азури-эозином по Романовскому–Гимзе. Визуализацию и получение фотоснимков осуществляли с помощью систем AxioVision 4 и AxioVert 4 (Carl Zeiss, Германия).

Цитотоксический тест. В качестве клеток-мишеней использовали клетки РЯ, выделенные из асцитической жидкости и переведенные в клеточную культуру. Опухолевые клетки (2×10^4 в 1 мл) инкубировали

в ПКС с аутологичными мононуклеарными клетками (МНК), выделенными из периферической крови по стандартной методике [20]. Проводили тест с использованием витального красителя МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-диметилтетразолия бромид) в соотношениях клетка-мишень:клетка-эффектор 1:5, 1:2, 1:1 по описанной ранее методике. Рассчитывали цитотоксический индекс (ЦИ) аутологичных МНК [20], при этом устойчивость опухолевых клеток по отношению к МНК в процентном выражении соответствовала формуле $X = 100 - \text{ЦИ}$.

Результаты

Выделенные из асцита и опухолевой ткани клетки инкубировали в стандартных условиях. Через сутки после начала культивирования жизнеспособные опухолевые клетки, обладающие высокой степенью адгезии к пластику, прикреплялись ко дну культурального флакона, при этом в суспензии оставались нежизнеспособные клетки или дебрис, а также небольшое число лимфоцитов, которые удаляли из флакона. Инкубирующиеся опухолевые клетки достигали плотного монослоя через 5 сут, после чего клеточный монослой снимали с помощью раствора Версена, клетки рассеивали в новые флаконы, впоследствии среду культивирования меняли каждые 3 дня. Клетки рассеивали по мере нарастания монослоя, когда период экспоненциального роста сменялся периодом медленного роста или покоя.

Наблюдение показало, что независимо от того, получены опухолевые клетки из интраоперационного материала больных группы НХТ-ЦО или ПЦО, они активно пролиферировали на протяжении не менее 3 мес, образуя плотный монослой. Фотографии некоторых клеточных культур представлены на рис. 1, 2.

Было получено несколько генераций каждой культуры (не менее 10 пассажей). Жизнеспособность опухолевых клеток оценивали по включению трипанового синего. Показано, что не менее 85 % клеток сохраняли свою жизнеспособность на протяжении всего роста культуры.

Микрофотографии некоторых цитологических препаратов, культивируемых опухолевых клеток представлены на рис. 3–6.

Жизнеспособность культивируемых опухолевых клеток в присутствии иммунокомпетентных клеток-эффекторов была оценена с помощью колориметрического МТТ-теста. Обнаружено, что при соотношении клеток-мишеней (клетки культуры РЯ) и клеток-эффекторов (аутологичных лимфоцитов) 1:5 35 % опухолевых клеток сохраняют свою устойчивость к цитотоксическому действию клеток-эффекторов (ЦИ $65 \pm 4,3$ %). При меньших соотношениях (1:1 и 1:2) устойчивость опухолевых клеток

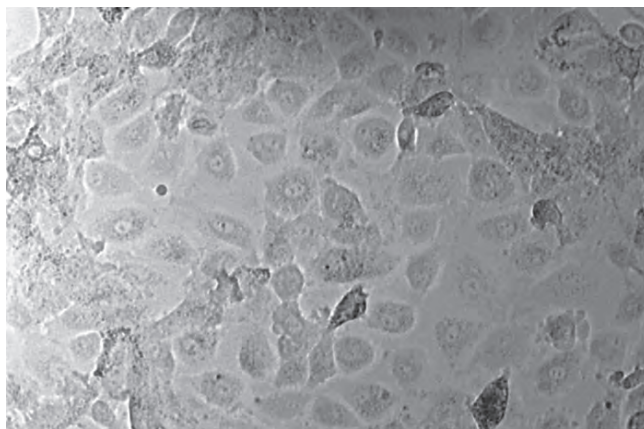


Рис. 1. Культура клеток РЯ, выделенных из асцита больной А. после НХТ. Ув. 10×20

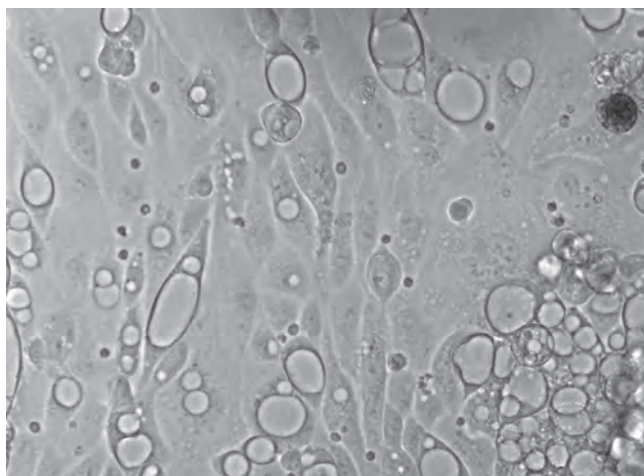


Рис. 2. Культура клеток РЯ, выделенных из фрагмента опухолевой ткани больной Б. после НХТ. Ув. 10×20

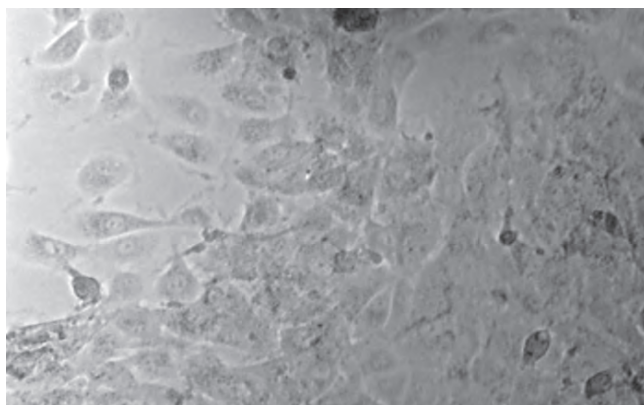


Рис. 3. Культура клеток РЯ, выделенных из асцита больной Г. без НХТ. Ув. 10×20

против действия клеток-эффекторов была выше — 52 и 47 % (ЦИ составил $48 \pm 3,1$ и $53 \pm 3,7$ %) соответственно.

Таким образом, при выделении клеток из опухолевой ткани и асцитической жидкости пациенток

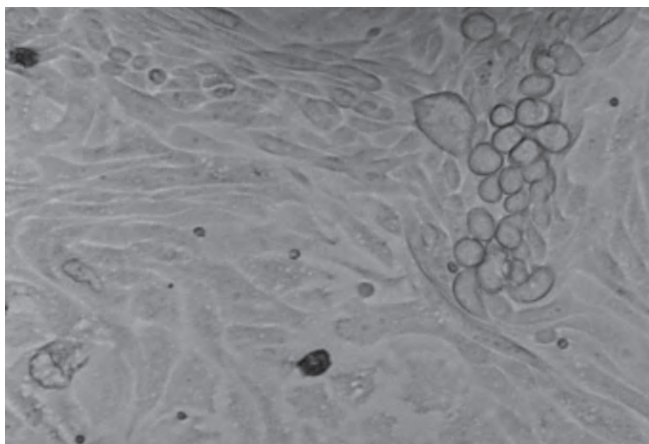


Рис. 4. Культура клеток РЯ, выделенных из ткани больной Д. без НХТ. Ув. 10 × 20

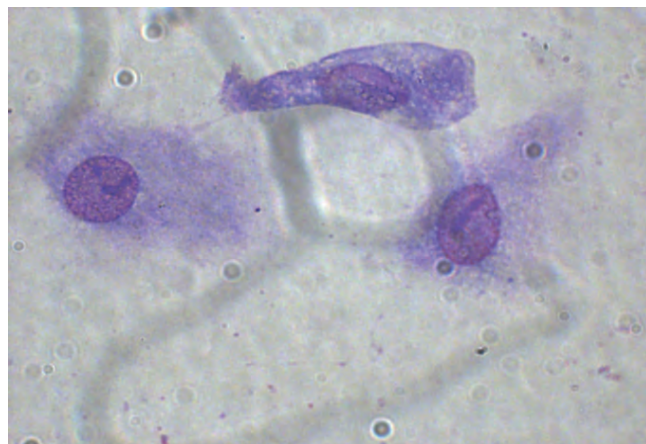


Рис. 6. Цитологический препарат клеток, выделенных из асцита больной Е. без НХТ. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. 100

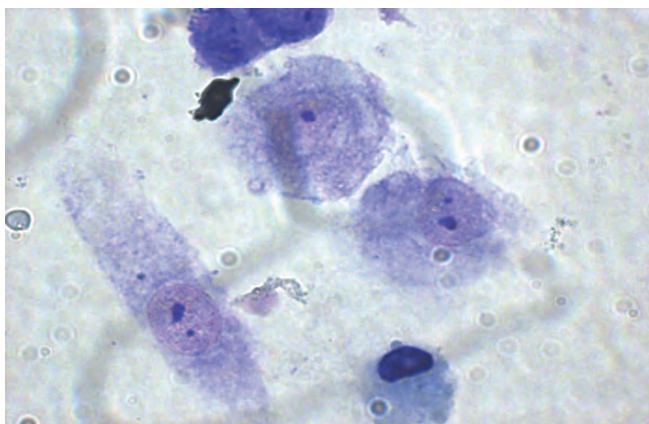


Рис. 5. Цитологический препарат клеток РЯ, выделенных из асцита больной В. после НХТ. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. 100

с РЯ, получавших предоперационную терапию в режиме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-5 или АUC-6, опухолевые клетки сохраняли способ-

ность образовывать хорошо пролиферирующую культуру.

Заключение

В литературе нет однозначного мнения о том, что применение НХТ перед ЦО является предпочтительным подходом при сравнении с первичным хирургическим лечением. Остается важным нерешенный вопрос об оптимальном режиме НХТ, который повысил бы ее эффективность. Несмотря на то, что по данным некоторых клинических исследований безрецидивный период и ОВ не отличались в группах НХТ-ЦО и ПЦО, у пациенток, получавших НХТ, значительно реже развивались неблагоприятные явления, а также был ниже уровень послеоперационной смертности, чем у пациенток группы ПЦО [21, 22]. Таким образом, значение НХТ-ЦО представляется не до конца определенным и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277–300.
2. Della Pepa C., Tonini G., Pisano C. et al. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer* 2015;34(1):17–27.
3. Winter W., Maxwell G., Tian C. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621–7.
4. Schwartz P. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1118–25.
5. Fago-Olsen C., Ottesen B., Kehlet H. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecol Oncol* 2014;132:292–8.
6. Vergote I., Trope C., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
7. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Chemotherapy of upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 2013;31:abstract 5500.
8. Stoeckle E., Bourdarias L., Guyon F. et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol* 2014;21:629–36.
9. Da Costa Miranda V., De Souza Fede A., Dos Anjos C. et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: safety and effectiveness. *Gynecol Oncol* 2014;132:287–91.
10. Vergote I., Amant F., Kristensen G. et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl 3):S88–92.
11. Cornelis S., Van Calster B., Amant F. et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIC-IV ovarian cancer: survey results from the members of the

- European Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:407–16.
12. Vergote I., Du Bois A., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013;128:6–11.
 13. Chi D., 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;124:10–4.
 14. Hynninen J., Lavonius M., Oksa S. et al. Is perioperative visual estimation of intra-abdominal tumor spread reliable in ovarian cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy? *Gynecol Oncol* 2013;128:229–32.
 15. Le T., Williams K., Senterman M., et al. Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol* 2007;106:160–3.
 16. Wang Y., Zheng W. Cytologic changes of ovarian epithelial cancer induced by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2121–8.
 17. Muraji M., Sudo T., Iwasaki S. et al. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2013;131:531–4.
 18. Matsuo K., Bond V., Im D. et al. Prediction of chemotherapy response with platinum and taxane in the advanced stage of ovarian and uterine carcinosarcoma: a clinical implication of in vitro drug resistance assay. *Am J Clin Oncol* 2010;33:358–63.
 19. Chi D., 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;124:10–4.
 20. Шубина И.Ж., Грицай А.Н., Мамедова Л.Т. и др. Характеристика субпопуляций лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов у больных раком яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2014;(3):58–63. [Shubina I.G., Gritsay A.N., Mamedova L.T. et al. Characteristics of sub-populations of peripheral blood lymphocytes and lymphatic nodes at patients with ovarian cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Women's Reproductive System* 2014;(3):58–63. (In Russ.)].
 21. van der Burg M., 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(10):629–34.
 22. Vergote I., Trope C., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.