

Аспекты выбора первичного лечения больных распространенным раком яичников

С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.З. Загаштоков, А.А. Румянцев

Гинекологическое отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Аслан Замахшариевич Загаштоков zagamedik@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы выбора тактики лечения пациенток с диссеминированными формами рака яичников. Подробно оценена современная доказательная база, касающаяся преимуществ и недостатков выполнения хирургического лечения или неоадъювантной химиотерапии на I-м этапе лечения в зависимости от функционального состояния больных и распространенности опухолевого процесса. Представлены данные литературы о частоте оптимальных циторедукций в различных странах мира и выживаемости больных в зависимости от размера остаточной опухоли после хирургического этапа лечения. Рассмотрена роль выполнения лимфодиссекции, а также комбинированных хирургических операций с резекцией тонкой и/или толстой кишки, печени, селезенки, брюшины и т.д. Проанализированы существующие факторы прогноза и прогностические модели, позволяющие выделить пациенток, которым на I-м этапе лечения в силу низкой вероятности выполнения оптимальной циторедукции показано проведение неоадъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: распространенный рак яичников, оптимальная циторедукция, полная циторедукция, неоадъювантная химиотерапия, интервальная циторедукция, лимфодиссекция, комбинированные операции, прогностическая модель

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-62-69

Optimizing the primary treatment of patients with advanced ovarian cancer

S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, A.Z. Zagashnikov, A.A. Rumyantsev

Department of Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;

23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

In this article we analyzed the issues of optimizing the upfront debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. We reviewed the recent evidence highlighting the actual concerns of using neoadjuvant chemotherapy aiming to reduce the tumor burden and enhance the probability of optimal cytoreduction; the rates of complete and optimal cytoreduction. From the up-to-date point of view we designated the pros and cons of upfront and neoadjuvant chemotherapy, the major disadvantages of the only head-to-head comparison study of these approaches. Outlined the role lymphodissection and extended surgery for advanced ovarian cancer, including performance of small and large bowel, liver, spleen, peritoneum and diaphragm resections. We analyzed the existing risk factors of and prognostic models predicting the probability of optimal cytoreduction which allows the oncologists to select patients which will benefit from neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction.

Key words: advanced ovarian cancer, optimal cytoreduction, complete cytoreduction, neoadjuvant chemotherapy, interval cytoreduction, lymph node dissection, extended surgery, prognostic model

Введение

Несмотря на успехи диагностики, примерно в 75 % наблюдений рак яичников (РЯ) выявляется на поздних стадиях заболевания [1]. Показатель 5-летней выживаемости больных РЯ III стадии составляет 23,8 %, а IV — лишь 11,6 % [2]. Низкий уровень выживаемости больных РЯ обусловлен в первую очередь распространенностью опухоли и, как следствие, нарушением функции жизненно важных органов и систем пациентки, наличием сопутствующих заболеваний. Эти факторы определяют высокий риск возникновения осложнений при выполнении радикальных хирургических вмешательств и проведении лекарственного

лечения. В связи с этим определение стратегии первичного комбинированного лечения больных распространенным РЯ является одним из трудных и дискуссионных вопросов современной онкологии.

Хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения РЯ и выполняется как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Цели операции включают диагностику, уточнение степени распространенности опухоли и, самое главное, выполнение максимально возможной циторедукции.

Достижение полной или оптимальной циторедукции у больных распространенным РЯ зачастую требует от хирурга опыта работы не только в малом тазу,

но и во всех этажах брюшной полости. Оправданным считается выполнение комбинированных аппендэктомии, спленэктомии, холецистэктомии, перитонэктомии, резекции тонкой кишки и даже гемиколэктомии, гастрэктомии, резекции печени и поджелудочной железы [3, 4]. Безусловно, возможность выполнения хирургических вмешательств таких объемов не поддается стандартизации и определяется в первую очередь опытом отдельных хирургов и отдельных клиник. В такой ситуации значительно затруднены сравнительный анализ различных подходов к комбинированному лечению и их стандартизация, так как окончательный результат часто бывает предопределен исходным качеством оперативного пособия.

Целью данной обзорной статьи была оценка частоты выполнения оптимальной и полной циторедукции у больных распространенным РЯ в различных центрах, причин выполнения нерадикальных вмешательств, а также показаний и роли неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в условиях сильной онкохирургической клиники.

Роль циторедукции и частота ее выполнения

Максимальное уменьшение объема опухолевого поражения на 1-м этапе лечения является ключевым фактором прогноза больных РЯ и успеха дальнейшего химиотерапевтического лечения. Роль агрессивной хирургии при этом заболевании была обоснована С.Т. Griffiths еще в 1975 г. [5]. Схожие выводы были продемонстрированы во многих последующих работах. R.E. Bristow и соавт. в метаанализе данных 81 исследования с общим числом 6885 пациенток показали, что с увеличением объема циторедукции на каждые

10 % медиана выживаемости больных повышается на 5,5 % [6]. Прямая корреляция объема циторедукции с отдаленными результатами лечения у больных РЯ ППС стадии была подтверждена D.S. Chi и соавт.: медиана выживаемости составила 106 мес, при размере остаточной опухоли $\leq 0,5$ см – 66 мес, 0,6–1,0 см – 48 мес, > 1 см – 33–34 мес. Статистически значимые различия были выявлены между группами пациенток с выполненной полной, оптимальной и неоптимальной циторедукцией ($p < 0,01$) [7].

Таким образом, необходимость выполнения максимально возможной циторедукции на 1-м этапе лечения не вызывает сомнений. Но как часто она осуществляется на самом деле? Анализ опубликованных исследований показывает, что при использовании схожих лечебных подходов результаты разных клиник значительно различаются. Доля больных с оптимальным объемом первичной операции колеблется от 16 до 76 % (табл. 1) [8–17]. Маловероятно, что это обусловлено различиями в доле пациенток с абсолютно неоперабельными формами заболевания и больных с общесоматическими противопоказаниями к выполнению расширенных вмешательств. Наиболее очевидной причиной таких различий является разница в хирургических подходах и субъективная оценка хирургом целесообразности и возможности выполнения расширенной операции в каждом индивидуальном случае. Хорошим примером может служить работа D.S. Chi и соавт. из Memorial Sloan Kettering Cancer Center, которые сравнили результаты лечения больных РЯ до и после внедрения в практику гинекологического отделения расширенных хирургических вмешательств на верхнем этаже брюшной полости. Объемы

Таблица 1. Частота оптимальных циторедукций у больных раком яичников III и IV стадий в разных странах

Авторы	Год	Страна	Число больных	Стадия	Частота оптимальных циторедукций, %
P.E. Colombo et al. [8]	2008	Франция	142	IIIC–IV	63,0
G. Mangili et al. [9]	2013	Италия	194	IIIC–IV	71,0
C. Marx et al. [10]	2007	Дания*	292	III	39,0
D.M. Hyman et al. [11]	2012	США	101	III–IV	84,2
D.S. Chi et al. [12]	2004	США	70	IIIC	76,0
E.J. Tanner et al. [13]	2013	США	576	IIIB–IV	74,7
M. Luyckx et al. [14]	2012	Франция	187	IIIC–IV	65,0
M.D. Keyver-Paik et al. [15]	2015	Германия	1038	IIIC	48,0
B. Schmalfeldt et al. [16]	2014	Германия*	4721	IIIC	32,0
S. Kehoe et al. [17]	2013	Англия	552	III–IV	16,0

*Представлены данные Национального регистра.

операций включали резекцию диафрагмы, желудка, печени, поджелудочной железы и др. Авторам удалось продемонстрировать повышение медианы выживаемости с 43 до 54 мес ($p = 0,03$) [18].

Некоторые авторы не поддерживают стратегию агрессивной хирургии у всех больных РЯ, аргументируя свою позицию тем, что преимущество циторедукции в исследованиях достигается за счет пациенток с исходно умеренной распространенностью опухолевого процесса, а при проведении многофакторных анализов крупных исследований SCOTROC-1 и GOG 182 не удалось продемонстрировать независимой прогностической роли циторедуктивной хирургии у больных с большой распространенностью опухолевого процесса [19–21]. Обращает на себя внимание то, что оба исследования подвергаются критике из-за сомнений в адекватности предложенного пациенткам хирургического вмешательства [22]. Расширение объема операций также влечет за собой повышение числа осложнений, влияние которых на качество жизни пациенток не было адекватно оценено ни в одной работе [23]. Возможность персонализации подходов к хирургическому лечению больных распространенным РЯ остается одним из приоритетных и малоизученных научных направлений.

Доступно лишь небольшое количество исследований, целью которых явилось выделение объективных факторов целесообразности и успеха первичной циторедукции у больных РЯ. Стандартизация этих критериев может сыграть ключевую роль в уменьшении различий качества лечения в разных онкогинекологических клиниках.

Факторы прогноза выполнения оптимальной циторедукции и показания к первичному агрессивному хирургическому лечению

Возможность выполнения первичной оптимальной циторедукции определяется многими факторами, которые можно условно разделить на 2 группы: связанные с общим состоянием пациента (возраст, соматический статус, ожирение и т. д.) и связанные с самим заболеванием (распространение по различным этажам брюшной полости, «панцирный» сальник, врастание в органы желудочно-кишечного тракта и т. д.). Критерии 1-й группы могут служить объективными противопоказаниями к агрессивному хирургическому подходу, 2-й — преимущественно определяются опытом конкретной клиники и хирурга. В современных работах демонстрируется возможность достижения первичной оптимальной циторедукции у большинства пациенток, даже при III–IV стадии заболевания [24].

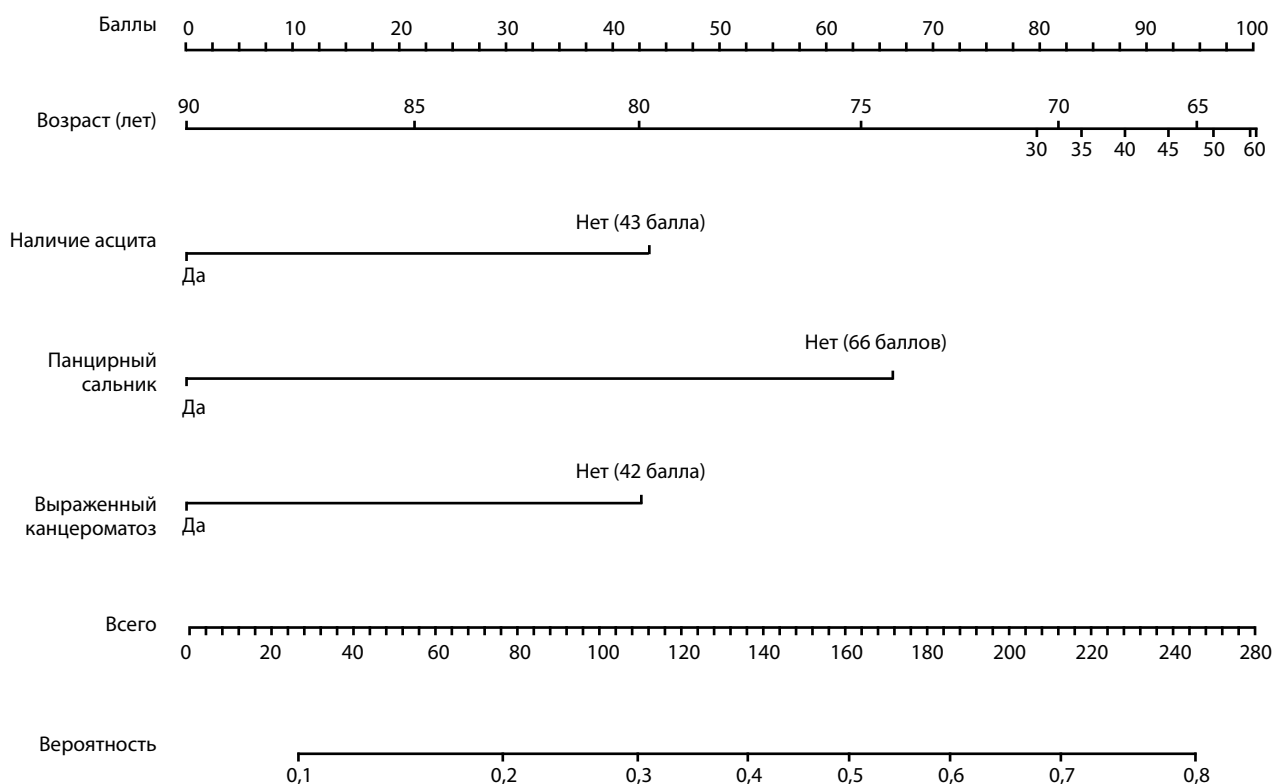
Ряд авторов оценивали возможность прогнозирования успеха хирургической циторедукции на основании дооперационной компьютерно-томографической

(КТ) диагностики [25–28]. Точность прогнозирования неоптимальной циторедукции варьировала от 77,0 до 92,7 %. Однако оценить эффективность этих моделей невозможно без учета качества хирургического лечения. Так, частота выполнения оптимальной циторедукции в этих же работах составляла от 48,8 до 78,0 %. Соответственно, причины неоптимальной циторедукции были различны в разных центрах и с разной эффективностью выявлялись при проведении КТ. К факторам неудачи хирургического лечения относили: наличие узлов по брюшине > 2 см, вовлечение брыжейки тонкой или толстой кишки > 2 см, наличие пораженных супрааортальных парааортальных лимфатических узлов > 1 см, вовлечение малого сальника, селезенки, желудка, боковых стенок малого таза и мочеточников, а также наличие асцита и плеврита. Вовлечение полых органов вызывало наибольшие диагностические трудности в большинстве исследований. Закономерно, что набор факторов, которые могли служить причиной неоптимальной циторедукции, был различным в разных клиниках, так же как и возможность дооперационной диагностики конкретной формы распространения заболевания, что ограничивает возможность экстраполяции результатов этих исследований.

G. Vorgias и соавт. предложили более простой вариант прогнозирования успеха циторедукции — использование маркера СА-125. В своей работе на основании анализа результатов лечения 426 пациентов они продемонстрировали, что его уровень > 500 Ед/мл с точностью 85 % может говорить о невозможности выполнения оптимального оперативного вмешательства [29]. При использовании более низкого порогового показателя СА-125 — 330 Ед/мл — А.Н. Arits и соавт. не удалось показать прогностической ценности маркера в отношении успеха циторедукции [30]. Однако частота оптимальных циторедукций в этой работе была относительно низкой — 42,7 %, что вновь подчеркивает сложность сравнительной интерпретации данных исследований в условиях нестандартизованных хирургических подходов.

Невозможность выделения единственного фактора, предсказывающего эффективность первичной циторедукции, привела исследователей к созданию более сложных алгоритмов и прогностических моделей.

Модель, предложенная хирургами из Mayo Clinic, основана на изучении результатов лечения 279 пациенток, у 59 % из которых была выполнена полная циторедукция (без остаточной опухоли), у 39 % — оптимальная циторедукция (остаточная опухоль < 1 см), у 9 % циторедукция была признана неоптимальной. Анализ показал, что отсутствие выраженных симптомов заболевания (состояние пациента по шкале American Society of Anesthesiologists (ASA) < 3 баллов), молодой возраст, низкая концентрация СА-125, отсутствие



Номограмма, предсказывающая вероятность выполнения полной циторедукции. Например, пациентка 65 лет с отсутствием асцита, «панцирного» сальника, а также выраженного канцероматоза брюшины имеет 80 % вероятность полной циторедукции. У пациентки 65 лет с наличием всех 3 указанных факторов риска вероятность выполнения подобного объема операции составляет всего 25 %

асцита, «панцирного» сальника, выраженного канцероматоза брюшины, вовлечения диафрагмы, кишечника, печени и селезенки ассоциированы с повышением вероятности выполнения оптимальной циторедукции ($p < 0,05$). На основании полученных результатов авторами была разработана номограмма (см. рисунок), позволяющая оценить возможность выполнения полной циторедукции с вероятностью 76 % [31].

Авторы другого исследования, проведенного в Memorial Sloan Kettering Cancer Center и MD Anderson Cancer Center, предложили схожую прогностическую модель, разработанную на основании изучения результатов лечения 669 пациенток, среди которых частота выполнения оптимальной циторедукции составила 75 %. При проведении многовариантного анализа было установлено, что возраст старше 60 лет ($p = 0,01$), концентрация СА-125 в плазме крови ≥ 500 Ед/мл ($p < 0,001$), статус по шкале ASA ≥ 3 баллов ($p < 0,001$), диффузное поражение тонкой кишки ($p < 0,001$) и очаги > 1 см в брыжейке тонкой кишки ($p = 0,03$), вовлечение корня верхней мезентериальной артерии ($p = 0,003$), селезеночной области ($p < 0,001$) и малого сальника ($p < 0,001$) ассоциированы с повышением риска неоптимальной циторедукции. На основании полученных данных авторами была предложена балльная

система оценки риска неоптимальной циторедукции (табл. 2) [32].

Как видно из табл. 2, наиболее выраженное влияние на риск выполнения неоптимальной циторедукции оказывают неудовлетворительный общий статус пациентки и вовлечение в опухолевый процесс малого сальника. Данная модель предлагает возможность балльной оценки индивидуального риска неоптимальной циторедукции путем вычисления суммы баллов в зависимости от отсутствия или наличия факторов риска, оцениваемых с помощью КТ, клинического осмотра и определения концентрации СА-125 в плазме крови. В свете обсужденных ранее исследований G. Vorigas и соавт. и А.Н. Аритс и соавт. стоит отметить, что авторы также выбрали пороговое значение СА-125 500 МЕ/мл, но считают, что оно имеет прогностическое значение только в привязке к другим факторам, отражающим распространенность заболевания.

C.G. Gerestein и соавт. из Нидерландов приняли решение не включать общесоматические характеристики пациента в модель прогнозирования успеха циторедуктивного лечения, так как эти параметры должны быть универсальны для всех обширных хирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза. В их модели прогностическое

Таблица 2. Факторы риска неоптимальной циторедукции

Фактор риска	Относительный риск	p	Оценка фактора
Возраст ≥ 60 лет	1,32	0,01	1
СА-125 ≥ 500 Ед/мл	1,47	$< 0,001$	1
Оценка по шкале American Society of Anesthesiologists 3–4 балла	3,23	$< 0,001$	3
Поражение забрюшинных лимфатических узлов над почечной ножкой > 1 см	1,59	$< 0,001$	1
Диффузное поражение тонкой кишки	1,87	$< 0,001$	1
Очаги в околосолезеночной области > 1 см	2,27	$< 0,001$	2
Очаги в брыжейке тонкой кишки > 1 см	2,28	0,03	2
Очаги в области корня верхней брыжеечной артерии > 1 см	2,40	0,003	2
Поражение малого сальника > 1 см	4,61	$< 0,001$	4

значение показали сочетание тромбоцитоза, диффузного утолщения брюшины по данным КТ и наличие асцита более чем на 2/3 срезов КТ-исследования. Частота выполнения оптимальной циторедукции в этой работе составила 45 % [33].

Наряду с данными, изложенными выше, имеется точка зрения о том, что важным критерием для определения потенциального успеха циторедуктивного лечения у больных распространенным РЯ являются молекулярные факторы прогноза. Ряд авторов полагают, что труднодоступные для хирургического лечения формы РЯ относятся к другим подтипам заболевания и имеют объективные, измеримые на молекулярном уровне отличия [34–36]. А. Berchuck и соавт. предложили панель из 32 генов, которая может прогнозировать успех первичной циторедукции с точностью 72,7 % [37]. Несмотря на научный интерес, экономическая эффективность и проблемы имплементации таких моделей представляют еще большую сложность, а полученные предварительные оптимистичные результаты могут быть подвержены влиянию целого ряда факторов, в первую очередь – особенностей хирургических подходов [38].

Таким образом, изучено множество факторов и создан ряд моделей прогнозирования успеха циторедуктивных вмешательств у больных распространенным РЯ. Ограничением всех этих работ является зависимость от индивидуальных условий клиники и принятых в ней хирургических подходов. Ни одна из описанных шкал не нашла широкого применения за пределами авторского учреждения. Более того, универсальное применение подобных инструментов является маловероятным, так как потребует валидации в каждой отдельной клинике (что связано со значительными затратами времени и ресурсов) и определения собственных пороговых значений с учетом доступных хирургических подходов.

Но даже в условиях наличия качественного инструмента прогнозирования первичной циторедукции остается открытым вопрос о том, какую тактику лечения можно предложить больным с низкой вероятностью успеха хирургического лечения на 1-м этапе. Потенциальной задачей подобных моделей является отбор пациенток для проведения НАХТ.

Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных распространенным раком яичников

На момент проведения наиболее актуального метаанализа группы Cochrane доступно только 1 качественное рандомизированное исследование, посвященное сравнительному анализу НАХТ и первичного циторедуктивного лечения [39]. При этом не было выявлено различий в общей выживаемости (относительный риск 0,98; 95 % доверительный интервал 0,82–1,18).

Данное исследование было проведено группой EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), и в него вошли пациентки с ПИС или IV стадией РЯ. Больных рандомизировали в группу первичной циторедукции с последующим проведением 6 курсов платиносодержащей химиотерапии или в группу 3 курсов НАХТ с последующим выполнением интервальной циторедукции и еще 3 курсов химиотерапии по аналогичной схеме. В исследовании приняли участие 670 пациенток, группы были сбалансированы по возрастным характеристикам, а также по распространенности заболевания и размерам метастатических очагов. По результатам исследования общая выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования достоверно не различались между группами, медиана общей выживаемости составила 29 мес в группе первичной циторедукции, 30 мес – в группе интервальной циторедукции ($p = 0,01$) [40].

Несмотря на равные результаты лечения, медиана выживаемости, достигнутая в этом исследовании, значительно меньше, чем в остальных — в среднем около 50 мес. Возможной причиной данных различий могут быть особенности популяции пациентов — все включенные больные имели распространенное заболевание, пациентки с ПИВ или более ранними стадиями не включались. Однако нельзя исключить, что это связано с низким качеством хирургического лечения в центрах, принимавших участие в данном исследовании. В связи с этим National Comprehensive Cancer Network не рекомендует выполнение интервальной циторедукции у пациенток с потенциально резектабельным РЯ. У данной категории больных лечение следует начинать с циторедукции, должны быть предприняты максимальные усилия в целях выполнения операции в оптимальном объеме.

Схожие результаты были получены G. Siesto и соавт. в исследовании «случай—контроль» 100 пациенток, которым была проведена НАХТ и 100 больных, которым было выполнено первичное циторедуктивное лечение. Общая выживаемость достоверно не различалась в 2 группах и составила 44,5 и 43,2 мес соответственно ($p = 0,48$) [41].

В нерандомизированном исследовании 586 больных РЯ III–IV стадии использование НАХТ было связано со значительно меньшим числом послеоперационных осложнений III–IV степени, но общая выживаемость была достоверно выше в группе пациенток, прошедших первичную хирургическую циторедукцию (71,7 мес против 42,9 мес). Однако в этой работе для НАХТ отбирали больных с большей исходной распространенностью заболевания.

Предварительные данные рандомизированного исследования III фазы CHORUS также говорят об эквивалентности данных лечебных подходов. Медиана общей выживаемости у 552 больных РЯ III–IV стадии составила 22,8 и 24,5 мес в пользу НАХТ. Однако в группе хирургического лечения частота оптимальных циторедукций была всего 16 %, что не позволяет

провести адекватный сравнительный анализ полученных данных [17].

Заключение

Таким образом, объем первичного хирургического лечения является определяющим фактором прогноза больных распространенным РЯ. Контроль качества оперативного пособия и его стандартизация становятся самостоятельным предметом клинических исследований, а выживаемость больных может различаться более чем на 20 % в клиниках, работающих в одинаковых системах здравоохранения, имеющих схожее техническое обеспечение и следующих общим стандартам комбинированного лечения [42]. Ряд исследований демонстрируют, что ключевыми прогностическими параметрами могут являться не факторы, связанные с пациентом, а опыт хирурга и количество выполняемых им в год операций [43, 44].

Значительное число доступных прогностических моделей циторедуктивного лечения во многом подвержены влиянию принятых в клиниках-разработчиках хирургических подходов и требуют объективной валидации перед тем, как смогут применяться вне рамок научных исследований. С учетом сложности данной процедуры появление универсальной применимой прогностической модели в ближайшем будущем маловероятно, и каждое отделение будет адаптировать свой набор критериев для определения первичной тактики лечения.

НАХТ является возможной альтернативой для больных распространенным РЯ. Ни в одной работе не было показано ни преимуществ, ни недостатков данного подхода в сравнении с первичным агрессивным хирургическим лечением. Тем не менее метод остается малоизученным, показания к нему неопределенными, и он должен использоваться только при наличии объективных противопоказаний к первичной циторедукции либо при низкой вероятности ее успеха.

Несмотря на развитие методов диагностики и комбинированного лечения, фактор хирурга остается основным в лечении больных распространенным РЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Badgwell D., Bast R.C. Jr. Early detection of ovarian cancer. *Dis Markers* 2007;23(5–6): 397–410. PMID: 18057523.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262. PMID: 25651787.
3. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages III–IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1083–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.028. PMID: 16890277.
4. Ren Y., Jiang R., Yin S. et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage III–IV ovarian cancer: an observational study. *BMC Cancer* 2015;15:583. DOI: 10.1186/s12885-015-1525-1. PMID: 26268818.
5. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101–4. PMID: 1234624.
6. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. 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. PMID: 11870167.
7. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J. et al. What is the optimal goal of primary cytoreduc-

- tive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559–64.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.051.
PMID: 16714056.
8. Colombo P.E., 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(2):135–43.
DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.005.
PMID: 18289825.
9. Mangili G., Scambia G., Ottolina J. et al. Comparison of optimal cytoreduction rates in emergency versus non-emergency admissions for advanced ovarian cancer: a multi-institutional study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(8):906–11.
DOI: 10.1016/j.ejso.2013.05.011.
PMID: 23755990.
10. Marx C., Bendixen A., Hogdall C. et al. Organisation and quality of primary surgical intervention for ovarian cancer in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(12):1496–502. DOI: 10.1080/00016340701622294. PMID: 17851818.
11. Hyman D.M., Long K.C., Tanner E.J. et al. Outcomes of primary surgical cytoreduction in patients with BRCA-associated high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;126(2):224–8.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.05.001.
PMID: 22579790.
12. Chi D.S., Franklin C.C., Levine D.A. et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):650–4.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.01.029.
PMID: 15350354.
13. Tanner E.J., Long K.C., Feffer J.B. et al. Parenchymal splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(1):28–33.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.019.
PMID: 23017819.
14. Luyckx M., Leblanc E., Filleron T. et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(8):1337–43.
DOI: 10.1097/IGC.0b013e31826a3559.
PMID: 22964527.
15. Keyver-Paik M.D., Abramian A., Domrose C. et al. Integrated care in ovarian cancer “IgV Ovar”: results of a German pilot for higher quality in treatment of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(2):481–7.
DOI: 10.1007/s00432-015-2055-6.
PMID: 26498774.
16. Schmalfeldt B., Burges A., Mayr D. et al. Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in der Region des Tumorzentrums München. *Epidemiologische Daten im Vergleich. Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74:PO_Onko07_11.
17. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. Chicago: 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract 5500.
18. Chi D.S., Eisenhauer E.L., 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.ygyno.2009.03.018.
PMID: 19395008.
19. Crawford S.C., Vasey P.A., Paul J. et al. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8802–11.
DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1287.
PMID: 16314640.
20. Covens A.L. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(3 Pt 1):269–74.
DOI: 10.1006/gy.2000.5926.
PMID: 10985879.
21. Horowitz N.S., Miller A., Rungruang B. et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015;33(8):937–43.
DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3106.
PMID: 25667285.
22. Chang S.J., Bristow R.E., Chi D.S., Cliby W.A. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2015;26(4):336–42.
DOI: 10.3802/jgo.2015.26.4.336.
PMID: 26197773.
23. Ang C., Chan K.K., Bryant A. et al. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD007697.
DOI: 10.1002/14651858.CD007697.pub2.
PMID: 21491400.
24. Kang S., Jong Y.H., Hwang J.H. et al. Is neo-adjuvant chemotherapy a “waiver” of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3824–7.
DOI: 10.1245/s10434-011-1830-0.
PMID: 21691879.
25. Nelson B.E., Rosenfield A.T., Schwartz P.E. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11(1):166–72. PMID: 8418230.
26. Bristow R.E., Duska L.R., Lambrou N.C. et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000;89(7):1532–40. PMID: 11013368.
27. Axtell A.E., Lee M.H., Bristow R.E. et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(4):384–9.
DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7800.
PMID: 17264334.
28. Risum S., Hogdall C., Loft A. et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):265–70.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.11.002.
PMID: 18055006.
29. Vorgias G., Iavazzo C., Savvopoulos P. et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):11–5. PMID: 19119502.
30. Arits A.H., Stoot J.E., Botterweck A.A. et al. Preoperative serum CA125 levels do not predict suboptimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):621–8.
DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01064.x.
PMID: 17868339.
31. Janco J.M., Glaser G., Kim B. et al. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):70–7.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.013.
PMID: 25913130.
32. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M. et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):455–61. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.002. PMID: 25019568.
33. Gerestein C.G., Eijkemans M.J., Bakker J. et al. Nomogram for suboptimal cytoreduction at primary surgery for advanced stage ovarian cancer. *Anticancer Res* 2011;31(11):4043–9. PMID: 22110240.
34. Bonome T., Levine D.A., Shih J. et al. A gene signature predicting for survival in suboptimally debulked patients with ovarian cancer. *Cancer Res* 2008;68(13):5478–86.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6595.
PMID: 18593951.
35. Riester M., Wei W., Waldron L. et al. Risk prediction for late-stage ovarian cancer by meta-analysis of 1525 patient samples. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5).
DOI: 10.1093/jnci/dju048. PMID: 24700803.
36. Liu Z., Beach J.A., Agadjanian H. et al. Suboptimal cytoreduction in ovarian carcinoma is associated with molecular pathways characteristic of increased stromal activation. *Gynecol Oncol* 2015;139(3):394–400.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.08.026.
PMID: 26348314.

37. Berchuck A., Iversen E.S., Lancaster J.M. et al. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):910–25. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.005. PMID: 15118612.
38. Borley J., Wilhelm-Benartzi C., Brown R., Ghaem-Maghami S. Does tumour biology determine surgical success in the treatment of epithelial ovarian cancer? A systematic literature review. *Br J Cancer* 2012;107(7):1069–74. DOI: 10.1038/bjc.2012.376. PMID: 22935582.
39. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T.A. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD005343. DOI: 10.1002/14651858.CD005343.pub3. PMID: 22895947.
40. van Meurs H.S., Tajik P., Hof M.H. 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(15):3191–201. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.013. PMID: 23850170.
41. Siesto G., Cavina R., Romano F., Vitobello D. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: a propensity-matched analysis. *Am J Clin Oncol* 2016. DOI: 10.1097/COC.0000000000000262. PMID: 26757434.
42. Bristow R.E., 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(5):940–50. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.056. PMID: 25840536.
43. 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(6):1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149. PMID: 19189349.
44. Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. et al. High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *Gynecol Oncol* 2014;132(2):403–10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.017. PMID: 24361578.