

ХИРУРГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ЯИЧНИКОВ

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Контакты: Наталия Геннадьевна Кормош, nkormosh@hotmail.com

Цель — изучение роли вторичных циторедуктивных операций (ЦРО) при лечении рецидивов рака яичников.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 101 первичных больных раком яичников IIВ–IV стадии, проходивших обследование и лечение в хирургическом отделении № 8 НИИ КО ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2007 гг. и продолживших наблюдение и лечение до 2012 г. включительно. Медиана срока наблюдения составила 31,6 мес. (0,7–175,1).

Результаты. В исследовании частота полных вторичных ЦРО составила 27,8% всех больных с платиночувствительными рецидивами и 62,5% всех больных, оперированных по поводу рецидива РЯ. При этом медиана общей продолжительности жизни больных с полной ЦРО достигла 89 мес., медиана длительности безрецидивного периода — 23,4 мес.

Выводы. Исследование подтверждает целесообразность вторичных циторедуктивных операций у больных с местнораспространенным платиночувствительным рецидивом рака яичников для увеличения продолжительности жизни.

Ключевые слова: рецидив рака яичников, циторедуктивная операция.

SURGICAL STRATEGY FOR RECURRENT OVARIAN CANCER

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov

Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Natalia Gennadievna Kormosh, nkormosh@hotmail.com

Objective. The objective of the work is to study the role of secondary cytoreductive surgery for the treatment of recurrent ovarian cancer.

Materials and Methods. The work analyzes the results of the treatment of 101 primary patients with stage IIВ–IV ovarian cancer who underwent examination and treatment in the Department of Surgery № 8 of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology of the Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences for the period from 1998 to 2007 and continued to be under observation and treatment right until 2012 inclusive. The median observation period was 31,6 months (0,7–175,1).

Results. The frequency of secondary complete cytoreductive surgeries in the study was 27,8% of all patients with platinum-sensitive recurrent cancer and 62,5% of all patients who had undergone surgery for recurrent ovarian cancer. The median overall recurrence-free survival of patients who had undergone complete cytoreductive surgery reached 89 months, and the median recurrence-free period – 23,4 months.

Conclusions. The study confirmed the feasibility of secondary cytoreductive surgeries in patients with locally-advanced platinum-sensitive recurrent ovarian cancer aimed at increase of longevity.

Key words: ovarian cancer recurrence, cytoreductive surgery.

Введение

Общепризнано, что при развитии рецидива рака яичников (РЯ) лечение, как правило, имеет паллиативный характер [1]. Рецидивы РЯ, равно как и первичный РЯ, характеризуются ге-

терогенным клиническим течением. Наиболее благоприятное течение, с точки зрения отдаленных результатов, наблюдается при чувствительных к платине рецидивах РЯ. Стандартом лечения в этих случаях является химиотерапия

с включением производных платины [2]. Такая тактика, как показали результаты проспективных исследований, увеличивает продолжительность жизни на 18–35 месяцев [3, 4, 5]. Существующая на сегодняшний день практика лечения рецидива болезни позволяет отдельным пациенткам, у которых лечение первого рецидива рака яичников включало полную вторичную циторедуктивную операцию (ЦРО), прожить более 60 месяцев [6]. Однако такие операции редки, показания к ним четко не разработаны. Поэтому единого мнения о целесообразности вторичной циторедуктивной операции не существует, а значение хирургии в лечении рецидивов РЯ остается спорным.

С целью изучения роли вторичных циторедуктивных операций при рецидиве рака яичников в настоящей работе мы сосредоточили внимание на трех взаимосвязанных вопросах:

1. Каким больным показана вторичная ЦРО?
2. Каков объем операции?
3. Насколько целесообразны такие вмешательства?

Материалы и методы

Для ответа на эти вопросы были проанализированы результаты лечения 101 первичных больных раком яичников IIВ–IV стадии, проходивших обследование и лечение в хирургическом отделении № 8 ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2007 гг. и продолживших наблюдение и лечение до 2012 г. включительно. Медиана срока наблюдения составила 31,6 мес. (0,7–175,1). Критерием включения в исследование была верификация диагноза рака яичников. Любые осложнения и побочные эффекты, возникшие в процессе лечения, не были поводом для исключения из исследования. Всем больным лечение проводилось в соответствии с принятыми на момент лечения методиками. Первая линия химиотерапии во всех случаях включала препараты платины.

Стандартное контрольное обследование в ремиссии проводилось каждые три месяца и включало: сбор жалоб, физикальный и гинекологический осмотр, уровень маркера СА-125, УЗИ брюшной полости, малого таза.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS (version 15.0; Inc. Chicago, IL). Длительность безрецидивного периода и общую продолжительность жизни оценивали с помощью построения кривых по методу Каплана-Майера и сравнивали log-rank тестом.

Отбор больных для вторичной ЦРО. Отбор проводился на основании нескольких критериев. Первым из них было достижение полной клинической регрессии опухоли на фоне первичного лечения. Из 101 больной раком яичников IIВ–IV стадии, включенных в настоящее исследование, полная клиническая регрессия на фоне первичного лечения достигнута у 54 (53,5%) больных. У 15 больных на фоне 1-й линии химиотерапии эффект был неполным (персистирующий РЯ), у 22 — наблюдалось прогрессирование болезни (рефрактерный РЯ), пятеро больных не оценены по эффекту и пяти пациенткам первичное противоопухолевое лечение не проводилось.

Клиническая оценка эффективности противоопухолевого воздействия не исключает наличия остаточной (не визуализируемой) опухоли по окончании первичного лечения. Известно, что раннее возникновение рецидива заболевания свидетельствует о резистентности к химиотерапии. Поэтому вторым, не менее важным, критерием была длительность ремиссии. Среди больных с полным клиническим эффектом у шести пациенток за время наблюдения признаков возврата заболевания не отмечено, у 12 больных рецидив болезни развился в течение шести месяцев после окончания первичного лечения, у остальных 36 пациенток он возник в сроки от 7,4 до 115 мес.

Следующим критерием была распространенность опухолевого процесса. Больные с множественными проявлениями болезни не рассматривались как кандидаты для повторных операций. На момент установления рецидива заболевания только у девяти из 36 пациенток опухолевый процесс, по данным стандартного обследования, представлялся локализованным: малым тазом — у пяти больных, передней брюшной стенкой — у одной пациентки. Мы также сочли операбельными опухоли, ограниченные малым

тазом, в сочетании с солитарными метастазами в культе большого сальника — у двух пациенток, в тазовых лимфоузлах — у одной пациентки. Кроме того, после проведения 5–14 курсов химиотерапии солитарная остаточная опухоль, как единственное проявление заболевания, обнаружена в семи случаях.

На основании вышеописанных критериев из 101 первичной больной РЯ для вторичной ЦРО были отобраны 16 пациенток с предполагаемым локальным чувствительным к платине рецидивом РЯ. Насколько мы были правы? При дополнительном обследовании, включающем КТ/МРТ с контрастированием, в девяти случаях были подтверждены данные УЗИ о распространенности процесса: у семи больных конгломерат в малом тазу без вовлечения тазовых органов (из них в двух случаях в сочетании с солитарным опухолевым узлом в большом сальнике, еще в двух случаях — с поражением тазовых лимфоузлов); у двух пациенток — конгломерат локализован за передней брюшной стенкой. У семи больных обнаружено, что конгломерат в малом тазу интимно прилежит (врастает) в культю шейки матки и/или стенку влагалища (3) в ректосигмоидный отдел толстой кишки, культю шейки матки и/или стенку влагалища (2) в ректосигмоидный и верхнеампулярный отделы толстой кишки, мочевой пу-

зырь, левый мочеточник (1) в мочевой пузырь, надкостницу симфиза с поражением забрюшинных лимфоузлов (1).

Максимальный размер опухолевого конгломерата колебался от 4 до 12 см, в среднем 7,7 см.

Из 16 больных, отобранных для оперативного лечения, у девяти пациенток отмечались сопутствующие заболевания, наличие которых ни в одном из случаев не было противопоказанием для операции. Общее состояние этих больных соответствовало ECOG 0–1.

Множественные проявления болезни были противопоказанием для вторичной ЦРО, однако у четырех пациенток были обнаружены множественные мелкие диссемины по брюшине при интраоперационной ревизии.

Характеристика операции при удалении рецидивных опухолей. Каждая вторичная ЦРО была индивидуальна, и ее объем определялся, прежде всего, локализацией рецидива, а также характером первичной/промежуточной циторедукции (табл. 1). В четырех случаях полное удаление опухолевого конгломерата не представлялось возможным. В двух случаях была выполнена оптимальная вторичная ЦРО — удаление основного рецидивного опухолевого массива при наличии просовидных диссеминов по брюшине. Выполнение полной вторичной ЦРО (n=10) включало удаление рецидивной

Таблица 1

Объем вторичных ЦРО

Удаление рецидивной опухоли	n
Без остаточной опухоли (полное)	
С иссечением и пластикой передней брюшной стенки	2
С резекцией влагалища	1
С экстирпацией культы шейки матки и/или резекцией влагалища, экстирпацией культы большого сальника	2
С резекцией ректосигмоидного отдела толстого кишечника, экстирпацией культы шейки матки и/или резекцией влагалища, двухсторонней селективной тазовой лимфаденэктомией	2
С двухсторонней селективной тазовой лимфаденэктомией	1
С резекцией мочевого пузыря, лобкового симфиза, двухсторонней селективной тазовой лимфаденэктомией	1
С брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки с резекцией мочевого пузыря и формированием уретероцистонеоанастомоза	1
Остаточная опухоль до 1 см (оптимальное)	
С экстирпацией культы шейки матки и/или резекцией влагалища, экстирпацией культы большого сальника	2
Неоптимальная или паллиативная операция	4

Опухоли придатков матки

опухоли в комбинации с пластикой передней брюшной стенки, с резекцией ректосигмоидного отдела толстой кишки, с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки, с резекцией лобкового симфиза, с резекцией мочевого пузыря и формированием уретероцистонеоанастомоза. Для выполнения таких операций в состав операционной бригады включались специалисты из других подразделений РОНЦ РАМН — онкопроктолог, онкоуролог, онкоортопед и пластический хирург.

Длительность операции составила в среднем 150 (80–310) минут.

Кровопотеря в процессе операции была в среднем 600 мл (от 250 мл до 7 литров). Предоперационная КТ-ангиография, в отдельных случаях выявляющая питающие опухоль сосуды, а также связь опухоли с основными магистральными сосудами, позволяла значительно снизить риск интраоперационного кровотечения.

В послеоперационном периоде в интенсивной терапии нуждались семь больных. Длительность нахождения в реанимационном отделении составляла от одного до пяти дней. Из 16 прооперированных больных осложнения наблюдались у пяти (31%): ТЭЛА, почечная недостаточность, сепсис, формирование и нагноение тазовой лимфокисты, формирование сецернирующих свищей с инфильтратами передней брюшной стенки после пластики. Несмотря на тяжесть осложнений, эти пациентки смогли продолжить

противоопухолевое лечение в среднем через 23 (17–42) дня после операции.

Гистологическое исследование удаленного препарата показало, что в восьми из 10 случаев полной ЦРО операция была нерадикальной. В краях резекции обнаружены опухолевые клетки: опухолевые эмболы в лимфатических сосудах или щелях, разрастания опухоли среди гладкомышечных волокон стенки мочевого пузыря, скелетных мышцах малого таза. Полученные данные подтверждают, что хирургическое лечение имеет циторедуктивный характер и всегда должно быть этапом комбинированного лечения.

Клинический анализ факторов, влияющих на отбор больных для вторичной ЦРО. Некоторые клинические характеристики пациенток не были критериями отбора для вторичных ЦРО, однако при анализе данных различия по ним были получены. Так, средний возраст оперированных пациенток составлял 50,9 года, неоперированных — 56,2 года $p=0,123$ (рис. 1).

Влияние стадии опухолевого процесса на отбор больных для вторичной ЦРО демонстрирует рис. 2. Доля больных IIВ–IIIВ стадии болезни в общей группе составляла 12,8% (13 из 101). В группе с платиночувствительными рецидивами доля больных с такими стадиями болезни составила 19,4% (7 из 36). У этих семи пациенток опухолевый процесс был оценен как локализованный, и все они были прооперированы

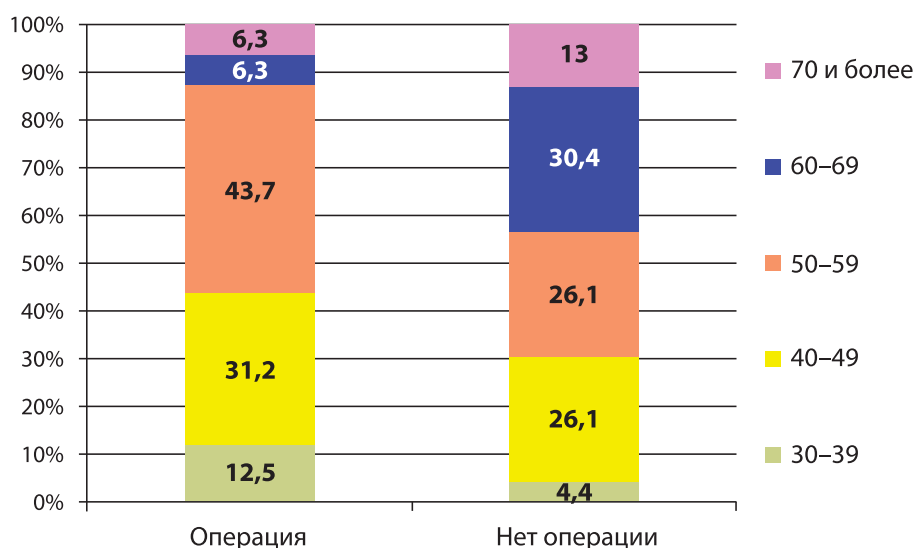


Рис. 1. Распределение оперированных и неоперированных больных по возрасту

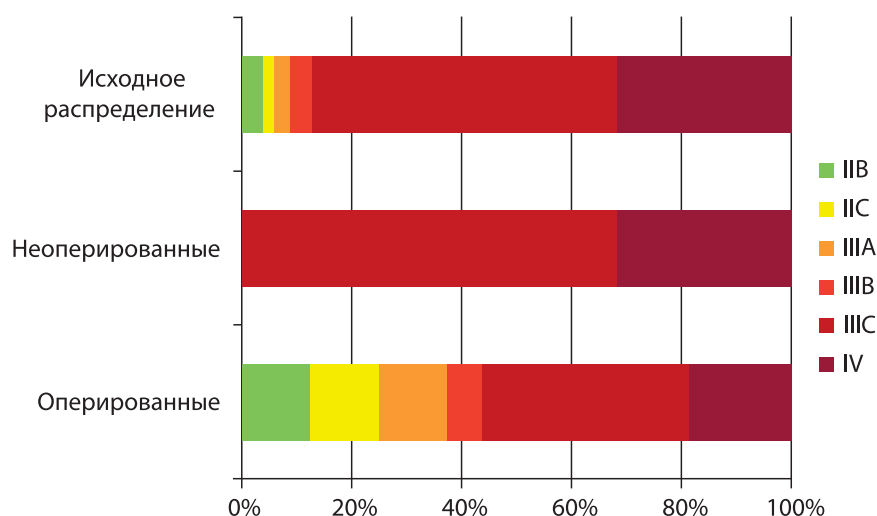


Рис. 2. Распределение больных распространенным РЯ по стадиям заболевания исходно и на момент развития рецидива

по поводу рецидива заболевания, а их доля в группе оперированных по поводу рецидива РЯ составила уже 43,7%. Это означает, что локальные рецидивы чаще встречаются на более ранних стадиях болезни. С другой стороны, у 56% оперированных больных исходно были определены III C и IV стадии, что, в свою оче-

редь, означает, что даже при рецидиве РЯ IV стадии возможна вторичная ЦРО.

В группе оперированных по поводу рецидива РЯ у девяти больных при первичном лечении операция имела оптимальный характер, из них у восьми пациенток рецидив также оперирован оптимально. У семи больных при первичном

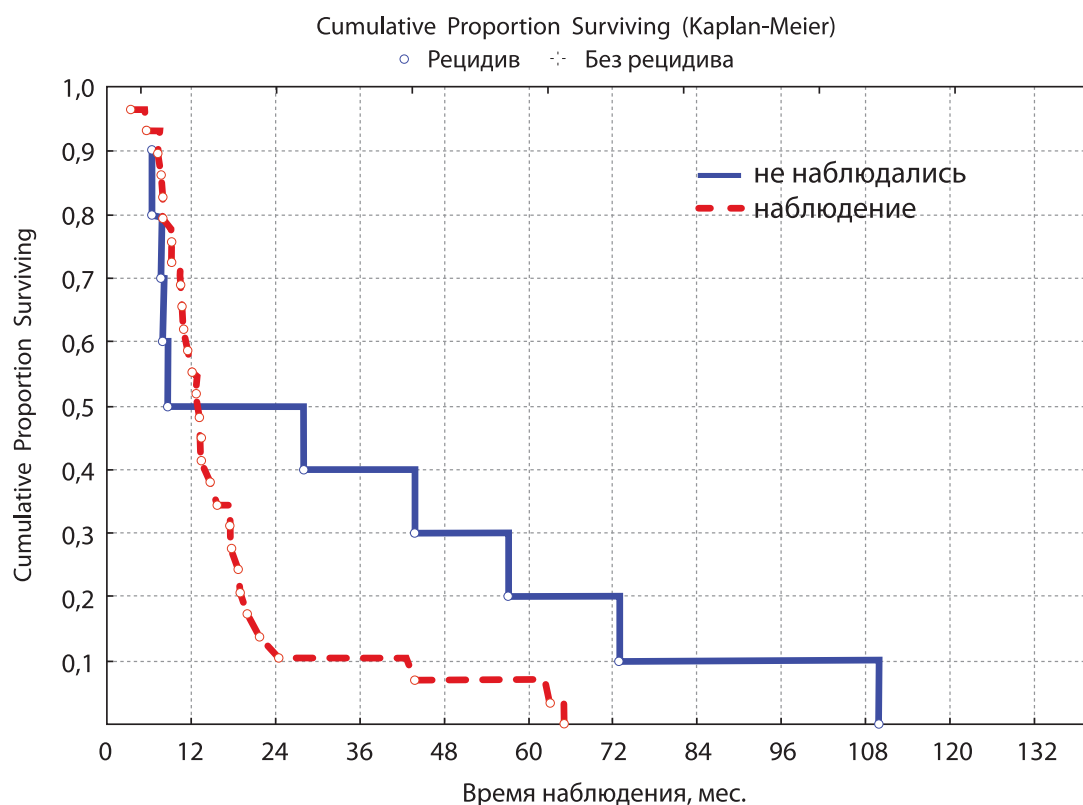


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от периодичности наблюдения в ремиссии

Опухоли придатков матки

лечении операция имела неоптимальный характер, из них у двоих пациенток удалось выполнить полную вторичную ЦРО, а еще в двух случаях — оптимальную. Полученные данные подтверждают нашу тактику независимой оценки распространенности опухолевого процесса при рецидиве болезни у больных с длительной ремиссией после успешного первичного комбинированного лечения.

Всем больным с полной клинической регрессией по окончании первичного лечения было рекомендовано контрольное обследование с интервалом 3 мес. 10 из 36 больных на контрольные обследования не являлись, и у этих пациенток рецидив рака яичников диагностирован на основании обращения в клинику по поводу ухудшения состояния и/или появления симптомов болезни. У остальных больных рецидив болезни диагностирован на основании данных контрольного обследования. Мы проанализировали безрецидивную выживаемость в зависимости от периодичности наблюдения в ремиссии (рис. 3). Как видно на графике,

у больных, регулярно проходивших контрольное обследование, рецидив болезни выявлялся раньше, при этом, как показал дальнейший анализ, 8 из 10 полных вторичных ЦРО были выполнены именно этим больным.

Насколько целесообразна вторичная ЦРО? Для ответа на этот вопрос был выполнен сравнительный анализ продолжительности безрецидивного периода и общей продолжительности жизни больных с рецидивом РЯ в зависимости от выполнения вторичной ЦРО (рис. 4, 5). Медиана продолжительности безрецидивного периода у больных, оперированных по поводу рецидива РЯ, была несколько выше и составила 21,4 мес., у неоперированных — 19,7 мес. ($p=0,14$). В то время как медиана общей продолжительности жизни у оперированных составила 72,3 мес., что было достоверно выше, чем у неоперированных — 43,6 мес. ($p=0,013$).

Анализ выживаемости больных с полной вторичной ЦРО показал, что у этих больных медиана продолжительности безрецидивного периода составила 23,4 мес., а общей продолжительности

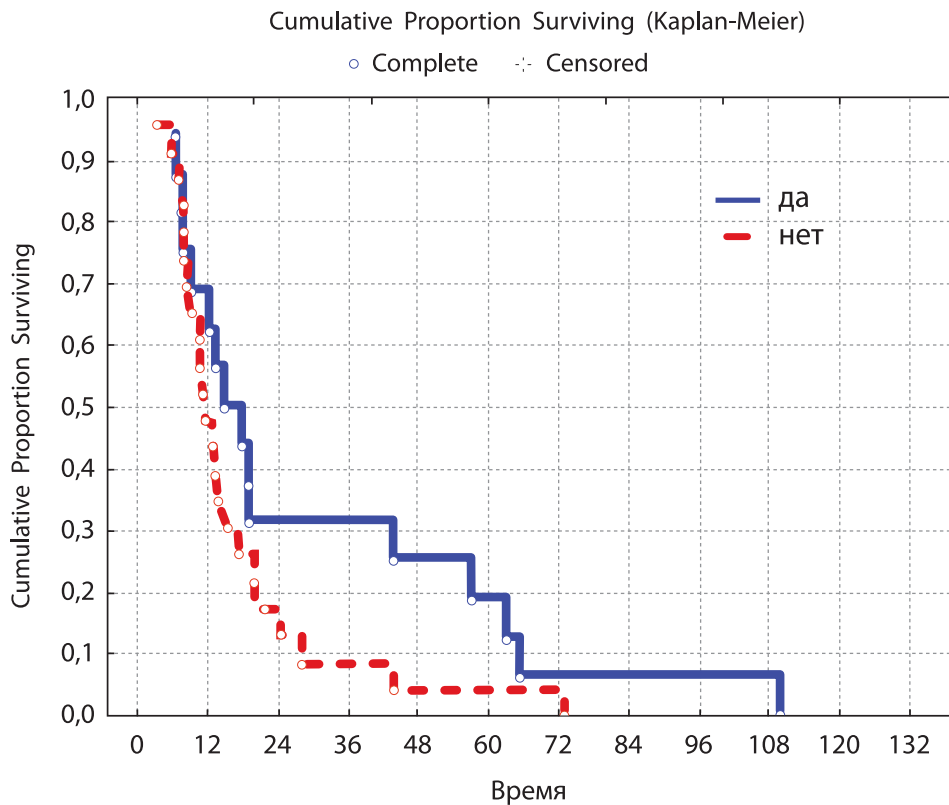


Рис. 4. Кривые безрецидивной выживаемости больных РЯ в зависимости от выполнения вторичной ЦРО

жизни — 89 мес. (рис. 6). Как видно на графике, при выполнении таких операций продолжительность жизни больных возрасла не только за счет длительности безрецидивного периода, но и за счет увеличения интервала после развития рецидива болезни, который составлял от 35 до 65 мес. При этом на сегодняшний день живы две пациентки, пережившие 10-летний рубеж.

Обсуждение полученных результатов

Полученные данные говорят о возможности длительного контроля заболевания у отдельных больных распространенным раком яичников даже на этапе развития рецидива болезни.

По данным литературы, среди больных с рецидивом РЯ частота вторичных ЦРО составляет от 11% до 81%, а продолжительность жизни больных, которым такая операция выполнена в полном объеме, возрастает до 60 мес. [7, 8]. В нашем исследовании частота полных вторичных ЦРО составила 27,8% всех больных с платиночувствительными рецидивами и 62,5% всех больных, оперированных по поводу рециди-

ва РЯ. При этом медиана общей продолжительности жизни больных с полной ЦРО достигла 89 мес., медиана длительности безрецидивного периода — 23,4 мес. Такие различия в частоте вторичных ЦРО при равнозначном увеличении продолжительности жизни в случае выполнения полной ЦРО, вероятнее всего, отражают не только различия хирургических навыков, но и указывают на взаимосвязь критериев отбора пациенток и исхода болезни.

Взаимосвязь между критериями отбора больных для вторичной ЦРО и продолжительностью их жизни наглядно продемонстрирована и в настоящем исследовании. Так, полная клиническая регрессия на фоне первичного лечения, длительность ремиссии более 6 мес. и локализованность рецидива были критериями для отбора больных с максимальным шансом выполнения полной ЦРО. Прогноз у таких пациенток был более благоприятен, чем у больных с диссеминированными формами болезни на момент развития рецидива и у больных с резистентным и рефрактерным РЯ. Дальнейший анализ показал, что

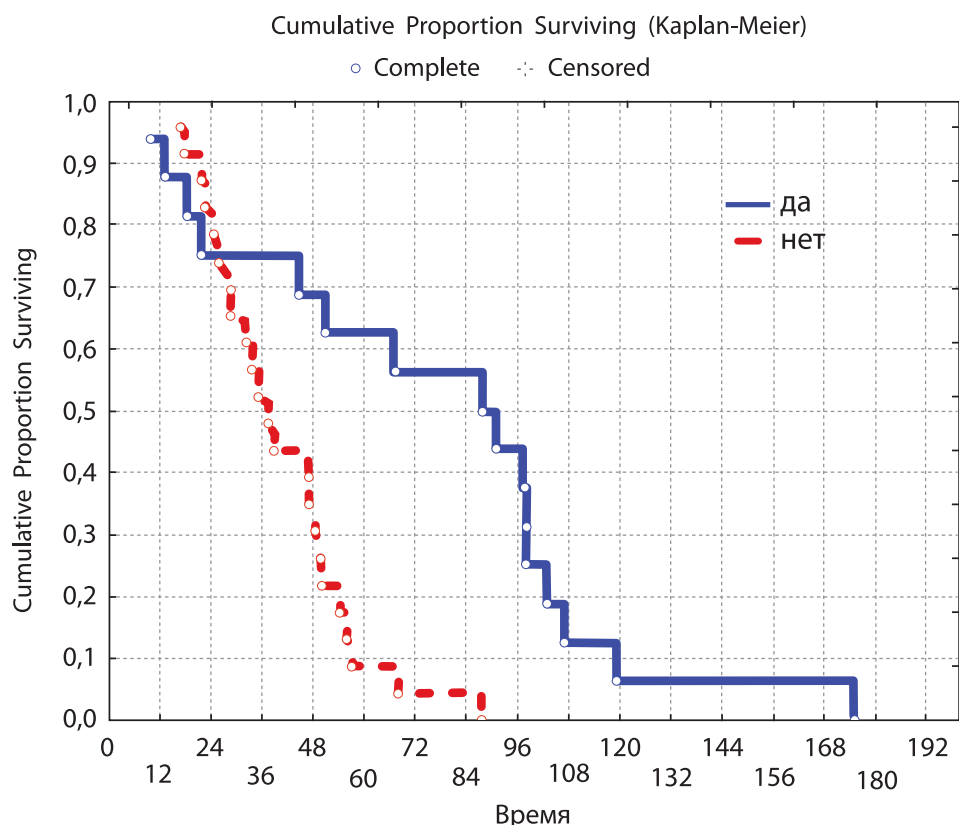


Рис. 5. Кривые общей выживаемости больных РЯ в зависимости от наличия вторичной ЦРО

Опухоли придатков матки

отобранные для операции больные были моложе, у них исходно РЯ диагностирован на более ранних стадиях, а при первичном лечении операция чаще имела оптимальный характер. Локализованность рецидивного процесса (в нашем исследовании это определяющий критерий отбора пациентов на вторичную ЦРО), безусловно, коррелирует с известными (перечисленными выше) прогностическими факторами и позволяет расширить круг больных, которым можно выполнить полную ЦРО и продлить жизнь.

Поиску критериев отбора пациенток, у которых полная вторичная ЦРО выполнима, посвящены несколько исследований. В первом из них (DESKTOP I) при ретроспективном анализе был разработан AGO-тест предикторов полной циторедукции. Таким предикторами оказались: длительность бесплатинового интервала более шести месяцев, общее хорошее состояние (статус ECOG 0), отсутствие или небольшой объем асцита (<500 мл) и полная первичная ЦРО или стадия FIGO I/II. У пациенток с позитивными результатами AGO-теста

полная резекция рецидивной опухоли была выполнена в 79% случаев [9]. Продолжая это исследование (DESKTOP II), авторы валидизировали эту модель на проспективной группе больных, показав 76% частоту полных вторичных ЦРО [10]. Однако в этом исследовании только 57% пациенток, отобранных по AGO-тесту, подверглись вторичной ЦРО, что говорит о наличии других, не учтенных факторов отбора. В другом исследовании было обнаружено, что расширение данной предиктивной модели за счет учета стадии болезни и уровня СА 125 на момент развития рецидива не позволяет увеличить частоту полных вторичных ЦРО [11]. Ученые разделили пациенток на две группы — высокого и низкого риска в соответствии с расширенной предиктивной моделью. При этом в группе низкого риска доля полной ЦРО составила 53,4%, а в группе высокого риска — 20,1%.

В настоящем исследовании при отборе больных для вторичной ЦРО особое внимание уделялось распространенности опухоли.

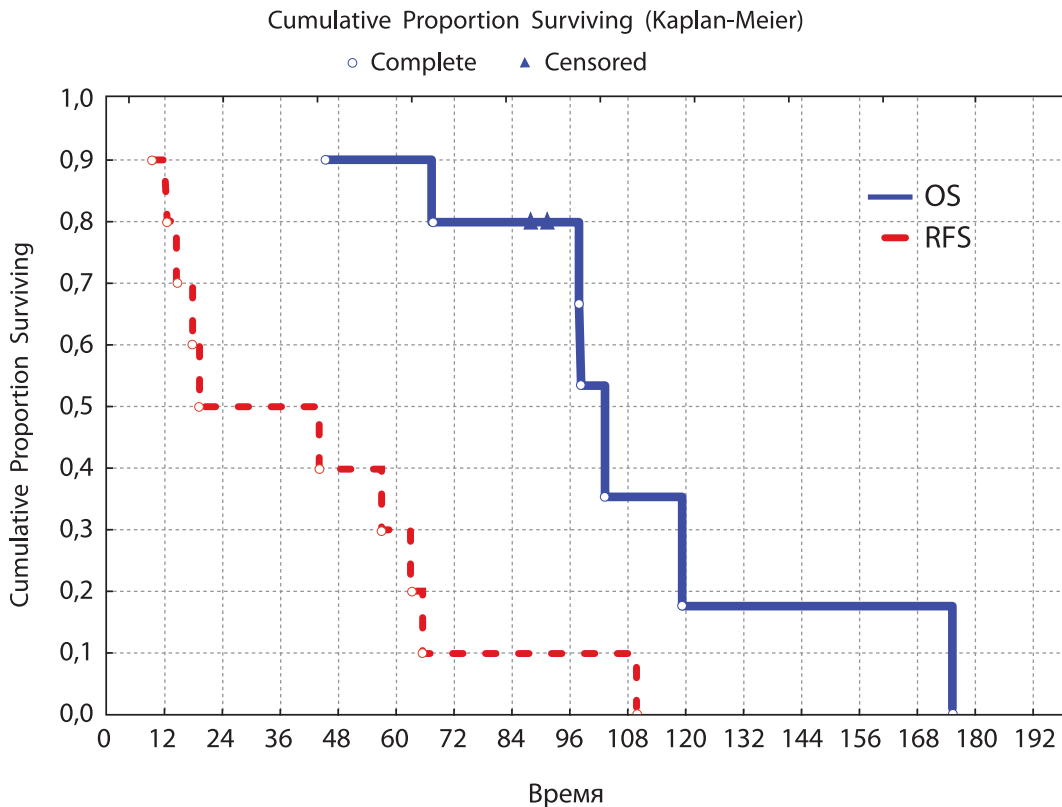


Рис. 6. Кривые безрецидивной и общей выживаемости больных с полной вторичной ЦРО (n=10)

Однако даже современными методами диагностики мы не смогли полностью исключить случаи множественного метастатического поражения — у четверых из 16 отобранных для операции больных при интраоперационной ревизии обнаружены множественные мелкие диссеминаты по брюшине. В этой связи лапароскопическая ревизия брюшины в начале циторедуктивной операции может быть полезной и относительно безопасной диагностической процедурой.

Вторичная ЦРО была выполнена нами также больным с платиночувствительным рецидивом и множественными проявлениями болезни, у которых после химиотерапии сохранялась остаточная опухоль как единственное проявление болезни. У этих больных общее количество курсов химиотерапии было различным — от 5 до 14. Отличительными чертами этих больных были высокая эффективность химиотерапии на начальных курсах, что сопровождалось переходом от множественных опухолевых проявлений до локального образования, и дальнейшая стабилизация опухолевого процесса на фоне лечения. Такое течение болезни позволяет предположить различия в биологии опухоли, чувствительности к химиотерапии и целесообразность выполнения вторичной ЦРО.

Известно, что удаление рецидивной опухоли — технически сложная и у каждой больной индивидуальная по характеру и объему операция. И тем не менее, у наших больных послеоперационные осложнения не препятствовали продолжению противоопухолевого лечения, а их частота не превышала частоту при первичной циторедуктивной операции [12] и была сопоставима с данными метаанализа циторедуктивных операций у больных с рецидивом рака яичников [6].

Полное удаление визуализируемой рецидивной опухоли у наших больных не означало, что выполненная операция радикальна. И тем не менее, как показывают результаты ретроспективных исследований, размер остаточной опухоли влияет на выживаемость при хирургическом лечении не только первичных больных, но также на этапе второго и последующих рецидивов рака яичников [13].

Согласно исследованию OV-5 отсрочка в лечении на время от маркерного рецидива до клинически значимых его признаков не влияет на продолжительность жизни [14]. Регулярное контрольное обследование у наших больных способствовало более раннему выявлению рецидива болезни и увеличивало частоту полных вторичных ЦРО.

Изучая данные о продолжительности жизни 101 первичной больной РЯ IIВ–IV стадии, включенных в настоящее исследование, отметим, что более пяти лет прожила 21 пациентка, из них только у восьми была выполнена полная ЦРО. Таким образом, продолжительность жизни больных РЯ определяется совокупностью факторов прогноза и адекватностью каждого этапа противоопухолевого воздействия.

Изучению реальных преимуществ и недостатков, а также критериев отбора пациенток для вторичной ЦРО посвящены три рандомизированных исследования, продолжающиеся на сегодняшний день: DESKTOP III, GOG213 и SOCceR [15]. И хотя результаты пока не получены, накопленный нами практический опыт свидетельствует о том, что хирургическое лечение необходимо рассматривать как шанс продлить жизнь больным с рецидивами рака яичников.

Выводы

Наше исследование подтверждает целесообразность вторичных циторедуктивных операций у больных с местнораспространенным платиночувствительным рецидивом рака яичников с целью увеличения продолжительности жизни. Вместе с тем такие операции требуют тщательного планирования и должны выполняться в специализированных стационарах, которые обладают:

- широкими диагностическими возможностями (КТ/МРТ, КТ-ангиография);
- возможностью привлечь к операции специалистов смежных хирургических специальностей (онкопроктолога, онкоуролога, онкоортопеда, пластического хирурга);
- банком крови, современным оперблоком и реанимационным отделением.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Markman M.* Role of chemotherapy in epithelial ovarian cancer // *Minerva Ginecol.* 2011. 63(3) P. 287–97.
2. *Ledermann J.A., Raja F.A.* Clinical trials and decision-making strategies for optimal treatment of relapsed ovarian cancer // *Eur J Cancer.* 2011. 47. S104–S115.
3. *Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N., du Bois A., Delaloye J.F., Kristensen G.B., Wheeler S., Swart A.M., Qian W., Torri V.* et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial // *Lancet.* 2003. 362(9375). P. 2099–2106.
4. *Pfisterer J., Vergote I., Du Bois A., Eisenhauer E.* Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer // *Int J Gynecol Cancer.* 2005. 14(Suppl 1). P. 36–41.
5. *Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A., Judson P.L., Teneriello M.G., Husain A., Sovak M.A., Yi J., Nycum L.R.* OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // *J Clin Oncol.* 2012. 30(17). P. 2039–2045.
6. *Bristow R.E., Puri I., Chi D.S.* Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol Oncol.* 2009. 114(1). P. 265–274.
7. *Eisenkop S.M., Friedman R.L., Spirtos N.M.* The role of cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma // *Cancer.* 2000. 88. P. 144–53.
8. *Zang R.Y., Li Z.T., Tang J., Cheng X., Cai S.M., Zhang Z.Y., Teng N.N.* Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? // *Cancer.* 2004. 100. P. 1152–61.
9. *Harter P., du Bois A., Hahmann M., Hasenburg A., Burges A., Loibl S., Gropp M., Huober J., Fink D., Schroder W.* et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial // *Ann Surg Oncol.* 2006. 14(12). P. 1702–1710. doi: 10.1245/s10434-006-9058-0.
10. *Harter P., Sehouli J., Reuss A., Hasenburg A., Scambia G., Cibula D., Mahner S., Vergote I., Reinthaller A., Burges A.* et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO // *Int J Gynecol Cancer.* 2011. 21(2). P. 289–295. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd.
11. *Tian W.J., Chi D.S., Sehouli J., Trope C.G., Jiang R., Ayhan A., Cormio G., Xing Y., Breitbach G.P., Braicu E.I.* et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection // *Ann Surg Oncol.* 2012. 19(2). P. 597–604. doi: 10.1245/s10434-011-1873-2.
12. *Friedlander M., Trimble E., Tinker A., Alberts D., Avall-Lundqvist E., Brady M., Harter P., Pignata S., Pujade-Lauraine E., Sehouli J.* et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer // *Int J Gynecol Cancer.* 2011. 21(4). P. 771–775.
13. *Fotopoulou C., Zang R., Gultekin M.*, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation // *Ann Surg Oncol.* 2013. 20. P. 1348–1354.
14. *Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L.* et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial // *Lancet.* 2010. 376(9747). P. 1155–63.
15. *van de Laar R., Zusterzeel P.L., Van Gorp T., Buist M.R., van Driel W.J., Gaarenstroom K.N., Arts H.J., van Huisseling J.C., Hermans R.H., Pijnenborg J.M., Schutter E.M., Pelikan H.M., Vollebbergh J.H., Engelen M.J., Inthout J., Kruitwagen R.F., Massuger L.F.* Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomised controlled study // *BMC Cancer.* 2014. P. 14–22.