

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Яковлева
Мария Георгиевна

ПРЕДИКТОРЫ ВЫПОЛНЕНИЯ
ОПТИМАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ
У ПАЦИЕНТОК С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Берлев И.В.

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Эпидемиология рака яичника	14
1.2. Влияние размера остаточной опухоли после циторедуктивной операции на показатели выживаемости у пациенток с распространённым раком яичника	15
1.3. Значение лучевых методов диагностики в планировании циторедуктивных операций	17
1.4. Значение эндовидеохирургии в планировании циторедуктивных операций	24
1.5 Первичные и интервальные циторедуктивные операции.....	28
1.6 Использование прогностических моделей для определения исхода циторедуктивных операций.....	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Клиническая характеристика включенных пациентов и дизайн исследования.....	50
2.2. Оценка резектабельности на этапе планирования операции	57
2.3. Оценка индекса перитонеального карциноматоза (PCI).....	57
2.4. Оценка распространённости опухолевого процесса лучевыми методами диагностики	59
2.5. Оценка распространённости опухолевого процесса при диагностической лапароскопии	63
2.6. Циторедуктивная операция. Непосредственные результаты.....	64
2.7. Оценка отдаленных результатов лечения.....	67
2.8. Статистическая обработка результатов исследования	67
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Анализ непосредственных результатов хирургического	

лечения.....	69
3.2. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения.....	78
3.3. Анализ причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций.....	85
3.4. Анализ оценки индекса перитонеального карциноматоза, как предиктора исхода циторедуктивной операции.....	90
3.5. Анализ эффективности лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций.....	94
ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак яичника занимает 7 место в структуре онкологической заболеваемости и 1 место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Лишь 13% рака яичников диагностируется на I-II стадии, 87% выявляются при III-IV стадии [135138].

Наиболее важным фактором, влияющим на выживаемость больных распространенным раком яичника, является выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объёме [44, 47, 55, 97, 172]. Стандартом лечения рака яичника считается выполнение операции с последующей платиносодержащей химиотерапией [21, 37, 61, 71, 111]. Альтернативным методом лечения может быть проведение предоперационной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции [60, 108, 141, 172, 175]. Стоит отметить, что критерии отбора пациентов в группу первичной или интервальной циторедуктивной операции не определены и вопрос выбора первичной тактики лечения становится наиболее обсуждаемым среди онкологов, занимающихся лечением данной категории пациентов [10, 13, 15, 16, 17, 19, 25, 36, 72, 93, 98, 110, 157]. С одной стороны, ряд исследователей демонстрирует явное преимущество в показателях общей и безрецидивной выживаемости при выполнении циторедуктивной операции на первом этапе [31, 44, 55, 56, 67, 69, 91, 174]. С другой стороны, некоторые крупные рандомизированные исследования не выявили преимущества в выживаемости между двумя подходами [108, 145, 172, 175]. Сторонники интервальных циторедуктивных операций отмечают, что начало лечения с неoadъювантной химиотерапии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, а также улучшить качество жизни за счёт снижения объёма и агрессивности хирургического вмешательства [68, 109, 176].

Неизменным принципом хирургического лечения пациентов с распространенным раком яичников, вне зависимости от первичной тактики, является необходимость удаления всех проявлений заболевания без наличия остаточной опухоли [14, 23, 33, 53, 58, 113, 151].

Рекомендации российских и международных сообществ предполагают необходимость выполнения хирургического лечения без визуально определяемой остаточной опухоли или с остаточной опухолью, не превышающей размерами 1 см, за исключением случаев, когда это невозможно. Однако точные критерии, характеризующие степень распространения заболевания, и определяющие показания к выполнению первичной циторедукции или назначения предоперационной химиотерапии не определены [23, 36, 83].

Степень разработанности темы

Стремление к выполнению циторедуктивных вмешательств без остаточной опухоли у пациенток с распространенным раком яичников является целью онкологов, занимающихся лечением данной категории больных. Оценка степени диссеминации опухолевого процесса – наиболее сложная задача, определяющая тактику лечения больных раком яичников. Самым часто встречающимся проявлением заболевания является поражение опухолью брюшины. Зачастую степень поражения брюшины будет определять разницу в подходах к лечению. У пациенток в рамках одной стадии тактика ведения может отличаться: первичное хирургическое лечение с последующим проведением химиотерапии, неоадьювантная химиотерапия с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции или проведение только системного лекарственного противоопухолевого лечения без хирургического этапа.

Основополагающими в оценке распространенности опухолевого процесса являются инструментальные методы диагностики. В настоящее

время, на основании проведенных исследований, общепринятый эталонный стандарт лучевой визуализации при раке яичников не определен, а результаты МРТ, КТ и ПЭТ/КТ демонстрируют схожую эффективность, при наличии тех или иных недостатков.

Ряд исследователей продемонстрировал преимущества применения диагностической лапароскопии на этапе планирования циторедуктивной операции, что позволяет уточнить объём предстоящей операции или избежать эксплоративной лапаротомии в ситуациях, когда выполнение оптимальной операции невозможно [116, 153, 169, 170].

Для определения исхода циторедуктивной операции многие авторы предлагают использование прогностических моделей и шкал, основывающиеся на одном методе исследования или на сочетании нескольких факторов. Наиболее известными и применяемыми моделями являются оценка индекса перитонеального карциноматоза (PCI) [101], индекса Fagotti (PIV) [74, 79], индекса Eisenkop [70], оценка хирургической сложности Aletti [32, 33], а также комбинированная модель Suidan [162], учитывающая помимо критериев резектабельности ещё и клинические критерии, описывающие соматический статус пациентов и их способность перенести анестезиологическое пособие и агрессивную хирургию.

Несмотря на разнообразие прогностических моделей и методов обследования, единые критерии для определения тактики лечения пациентов с распространенным раком яичника не определены и требуют дальнейшего изучения [134, 137, 141, 146, 147, 154, 157, 166, 167, 168, 170, 171, 176].

Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациенток с распространенным раком яичников путём определения критериев отбора для выполнения оптимальных циторедуктивных операций.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников
2. Изучить отдаленные результаты циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников
3. Проанализировать причины выполнения неоптимальных циторедуктивных операций
4. Оценить значимость определения индекса перитонеального карциноматоза при планировании циторедуктивных операций
5. Определить информативность лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в определении причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций

Новизна исследования

Впервые установлено, что определение индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников является важным диагностическим критерием отбора для проведения циторедуктивных операций.

Показано, что оценка индекса перитонеального карциноматоза и выявление поражения специфических зон методами лучевой диагностики в сочетании с диагностической лапароскопией улучшает результаты хирургического лечения пациенток с распространенным раком яичников.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате данной работы сформулированы критерии оценки распространенности опухолевого процесса при раке яичников на этапе планирования хирургического лечения лучевыми методами диагностики.

Определена возможность и изучена эффективность использования малоинвазивных видеоэндоскопических хирургических вмешательств на этапе планирования хирургического лечения. В исследовании продемонстрированы преимущества и недостатки различных методов исследования при планировании циторедуктивных вмешательств в зависимости от характера расположения опухолевых очагов. Предложенная балльно-рейтинговая система оценки опухолевого процесса позволяет оценить возможность выполнения оптимальных циторедуктивных вмешательств у больных распространенным раком яичников.

Методология и методы исследования

Научное исследование выполнено на клинической базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с августа 2017 года по сентябрь 2020 года и основано на проспективном и ретроспективном анализе данных 190 пациенток с IIВ-IVВ стадией рака яичника. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания №14 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России от 17.10.2019).

Все пациенты были обследованы согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на злокачественное образование яичника. Оценка распространенности опухолевого процесса осуществлялась на основании КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием в сочетании с МРТ органов малого таза с контрастированием. Отдельное внимание уделялось оценке индекса перитонеального карциноматоза (PCI) лучевыми методами исследования. В одной из групп пациентов степень перитонеального распространения оценивалась, помимо стандартного обследования, видеоэндоскопическими методами визуализации, также уделяя внимание подсчёту PCI. Оценка

перечисленными методами проводилась на этапе первичного обследования при планировании хирургического этапа лечения или после проведения предоперационной химиотерапии. У части пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию, один или оба метода предоперационной визуализации использовались неоднократно: на этапах выбора тактики первичного лечения и на этапе оценки эффективности проводимого лекарственного противоопухолевого лечения.

При изучении непосредственных результатов хирургического лечения оценивался исход операции по размеру остаточной опухоли, степень сложности хирургического вмешательства, длительность операции, объём кровопотери, характер послеоперационных осложнений и длительность госпитализации. Отдаленные результаты проанализированы на основании данных о безрецидивной выживаемости.

Работа проводилась на основании рекомендаций и с учетом предложенных классификаций ведущих российских и зарубежных профессиональных сообществ.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение индекса перитонеального карциноматоза является важным диагностическим критерием отбора пациенток с распространенным раком яичников для проведения циторедуктивных операций.
2. Сложность хирургического вмешательства может быть спрогнозирована по результатам оценки индекса перитонеального карциноматоза.
3. Оценка индекса перитонеального карциноматоза методами лучевой диагностики в сочетании с диагностической лапароскопией улучшает результаты хирургического лечения пациенток с распространенным раком яичников.
4. При высоких значениях индекса перитонеального карциноматоза или при подозрении на поражение тонкой кишки, выполнение диагностической

лапароскопии позволяет уточнить степень распространения опухолевого процесса и индивидуализировать тактику лечения.

5. Диагностическая лапароскопия высоко эффективна в диагностике висцеральных форм карциноматоза и позволяет сократить частоту выполнения неоптимальных циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (190 пациентов), соответствием используемых методов поставленным задачам, применением необходимых методов статистического анализа данных.

Доклады по материалам исследования были представлены на LXXIX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2018», (Санкт-Петербург 1-27 апреля 2018 г.); на VIII международном молодёжном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2019 г.); на Европейском конгрессе онкогинекологов «22st European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2020)» (Копенгаген, 14-16 декабря 2020г.); на V Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 17-18 февраля 2021 г.); на научно-практической конференции «Онкология будущего» (Санкт-Петербург, 12-14 мая 2021 г.); на ежегодной XVIII научно-практическая конференция онкологов и радиологов Республики Узбекистан «Профилактика, диагностика и современное лечение уrogenитальных опухолей» (Ташкент, 24-25 сентября 2021г.); на 3-ем Всероссийском научно-практическом Конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 20 - 22 октября 2021 г.), на конкурсе

научных работ молодых учёных России в 2022 году (Санкт-Петербург, 8 июня – 2 июля 2022 г.); на VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2022» (Санкт-Петербург, 27 июня – 3 июля 2022 г.); на Европейском конгрессе онкогинекологов «23st European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2022)» (Берлин, 27-30 октября 2022 г.); на VII Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 15-17 февраля 2023 г.), на IX Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2023» (Санкт-Петербург, 3 июля – 8 июля 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 1 в рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертации и 2 в отечественных изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования (Scopus).

Внедрение результатов исследования

Работа выполнена в ходе одного из ведущих направлений деятельности научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 15.05.2023), ФГБУ «НМИЦ им.ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России (акт внедрения №9442 от 26.12.2022).

Личное участие автора

Автор непосредственно участвовала во всех этапах исследования: формулирование цели и задач исследования, разработка методологии

исследования, отбор пациентов согласно критериям включения и исключения из исследования, формирование базы данных, обработка и анализ полученных результатов. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично. Автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, включенных в исследование. Участвовала в хирургических вмешательствах и самостоятельно вела пациентов в послеоперационном периоде. Овладела методикой подсчета индекса перитонеального карциноматоза лучевыми методами исследования в совместной работе с врачами-рентгенологами и методикой оценки PCI при выполнении диагностической лапароскопии, которую в настоящий момент выполняет самостоятельно. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования и проведена апробация результатов работы на российских и международных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют паспорту специальности 3.1.6. - «Онкология, лучевая терапия» (медицинские науки), пункт 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 180 источников, из них 27 отечественных и 153 зарубежных изданий. Диссертация содержит 16 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака яичника

Рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины – группа злокачественных опухолей, исходящая из эпителия соответствующих органов. Клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и маточных труб соответствуют раку яичников, поэтому нозологии рассматриваются совместно и далее по тексту будет использоваться термин «рак яичника».

Рак яичника занимает 7 место в структуре онкологической заболеваемости и 1 место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Лишь 13% рака яичников диагностируется на I-II стадии, 87% выявляются при III-IV стадии [138].

В структуре онкологических заболеваний среди женского населения России рак яичника занимает 9 место, что соответствовало 4,2 % в 2018 году. Средний возраст женщин на момент установления диагноза – 59,3 года. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости раком яичника составил 11,14 случаев на 100 тысяч женского населения. Прирост показателя заболеваемости за предшествующие 10 лет (с 2008 года) составил 4,66 %. В 2018 году в России от рака яичника умерли 7616 женщин. В структуре причин онкологической смертности среди женщин в России рак яичника занимает 8 место (5,5 %). Показатель смертности в 2018 году составил 9,48 на 100 тысяч женского населения. Стандартизированный по возрасту показатель смертности в России в 2018 году составили 4,92 на 100 тысяч населения [5].

Выполнение циторедуктивной операции при раке яичника улучшает показатели выживаемости вне зависимости от стадии [7, 12, 13, 23, 27, 47, 69, 95, 104].

1.2 Влияние размера остаточной опухоли после циторедуктивной операции на показатели выживаемости у пациенток с распространённым раком яичника

Наиболее важным фактором, влияющим на выживаемость больных распространённым раком яичника, является размер остаточной опухоли. Целью циторедуктивной хирургии является полная циторедукция, определяемая как отсутствие макроскопической опухоли после завершения операции, демонстрируя наилучшие результаты с точки зрения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [44, 47, 55, 67, 91, 97, 172]. При оценке остаточной опухоли наиболее часто пользуются двумя классификациями: R-критерии, как раздел классификации TNM и оценка полноты циторедукции при помощи классификация CC (Completeness of Cytoreduction Score) [101], предложенной Paul H. Sugarbaker для опухолей желудочно-кишечного тракта [160-161] (Таблица 1).

Таблица 1. Классификация остаточной опухоли

Классификация остаточных опухолей (Completeness of Cytoreduction Score)		Международная классификация резидуальной опухоли в рамках TNM (R)	
CC-0	Макроскопически остаточная опухоль не определяется	R0	Макроскопически остаточная опухоль не определяется, негативная цитология или не определяется микроскопически
CC-1	Остаточная опухоль общим размером менее 25 мм	R1	Макроскопически остаточная опухоль не определяется, позитивная цитология или опухоль определяется микроскопически
CC-2	Остаточная опухоль общим размером от 25 до 50 мм	R2a	Остаточная опухоль общим размером ≤ 0.5 см
CC-3	Остаточная опухоль общим размером более 50 мм	R2b	Остаточная опухоль общим размером > 0.5 см, ≤ 2 см
		R2c	Остаточная опухоль общим размером > 2 см

Циторедуктивные операции при раке яичника могут быть полными, то есть без макроскопических признаков наличия остаточной опухоли, оптимальными – остаточная опухоль менее 1 см и неоптимальными – остаточная опухоль более 1 см [22].

По данным мета-анализа 81 исследования, включавшем результаты лечения 6885 пациентов III-IV стадией рака яичника, увеличение частоты максимальной циторедукции на каждые 10% увеличивает медиану выживаемости на 5,5%. [44].

A. du Bois с соавт. в мета-анализе, включающем результаты лечения 3126 пациенток распространенным раком яичника, продемонстрировали, что в группе с полной циторедукцией (R0, CC0, без остаточной опухоли) медиана общей выживаемости составила 99,1 месяцев, в группе с оптимальной циторедукцией (R<1см, остаточная опухоль до 1см) - 36,2 месяцев, а в группе с неоптимальной операцией (R>1см, остаточная опухоль более 1см) - 29,6 месяцев (p<0,0001) [67].

Winter W.E. с соавт. в 2007 г. опубликовали результаты исследований гинекологической онкологической группы (GOG), включивших данные о лечении 1895 пациенток. Медиана общей выживаемости в группе полной циторедукции составила 71,9 месяцев по сравнению с 42,4 месяцев в группе больных с оптимальной циторедукцией и 35,0 месяцев в группе с неоптимальной циторедукцией (p<0,001) [174].

Похожие результаты были получены в исследовании Chang S.-J. с соавт., где среди 203 пациентов III-IV стадией рака яичника после первичного хирургического лечения, пациенты, которым выполнена полная циторедуктивная операция демонстрируют наилучшие показатели выживаемости (86 месяцев), по сравнению с 46 месяцами при оптимальной циторедукции и 37 месяцами при неоптимальной операции [50].

По данным мета-анализа 2013 года, включающем 18 исследований из

13257 пациентов, частота выполнения оптимальных циторедукций в различных медицинских центрах колеблется от 18 до 85% [51]. В большинстве исследований, где частота оптимальных циторедукций составляет более 50% выполняются хирургические этапы на верхних отделах брюшной полости [56]. Отмечено, что увеличение частоты полных циторедукций на 10%, увеличивает медиану общей выживаемости на 2,3 месяца, а оптимальных циторедукций на 1,8 месяцев [51]. В случае выполнения неоптимальной операции, при остаточной опухоли более 1см, неважно, какой именно размер опухоли остался, выживаемость значимо ухудшается [55, 97, 128, 180].

Однако частота выполнения оптимальных операций отличается в разных медицинских центрах, зачастую зависит от опыта хирурга, их хирургических навыков, от политики медицинского учреждения в отношении агрессивных хирургических вмешательств. Это демонстрирует хирургозависимый характер циторедуктивной хирургии и соответственно исход. Универсальная модель, которая могла бы предсказать, каким пациентам будет проведена оптимальная циторедукция, остается неизвестной [100].

1.3 Значение лучевых методов диагностики в планировании циторедуктивных операций

Принятие решения о тактике лечения пациента с диссеминированными формами рака яичника основывается на оценке распространенности опухолевого процесса. Для определения возможности выполнения циторедуктивной операции, планирования объема операции, необходимо иметь представление о конкретной локализации очагов карциноматоза и их взаимоотношении с различными органами, необходимо представление о вовлеченности регионарных лимфоузлов и наличии отдаленных метастазов. Интерпретация изображений, полученных лучевыми методами диагностики,

требует от специалистов хорошего знания анатомии, строения брюшины и закономерностей распространения перитонеального карциноматоза. Распределение метастазов в брюшной полости не случайно, а связано с анатомическими особенностями и патофизиологическими свойствами поверхностей брюшины.

Брюшина представляет собой самую большую серозную мембрану и имеет сложное расположение в брюшной полости. Parietalная брюшина выстилает переднюю брюшную стенку, забрюшинное пространство и малый таз, в то время как висцеральная брюшина частично или полностью покрывает органы брюшной полости и малого таза. Эти два слоя, прилежащие друг к другу, смазываются небольшим объемом серозной жидкости, что обеспечивает свободное движение внутренних органов. Потенциальное пространство между этими двумя листками брюшины называется брюшной полостью, содержащей небольшое переменное количество серозной жидкости, которая накапливается под действием силы тяжести в зависимых участках и циркулирует в направлении отрицательного давления при дыхании.

В зависимости от расположения кровеносных и лимфатических сосудов различают преимущественно всасывающие и преимущественно выделяющие серозную жидкость участки брюшины. Предполагается, что инвазия диафрагмы и сальника происходит в основном за счет миграции опухолевых клеток через лимфатическую систему, поскольку эти поверхности являются основными участками реабсорбции брюшной жидкости. За счёт гравитационного эффекта перитонеальная жидкость склонна к оседанию, поэтому при минимальном асците, жидкость с опухолевыми клетками появится в малом тазу, а вероятность имплантации опухоли повысится за счет повышенной абсорбционной способности брюшины данной области. Далее жидкость за счет присасывающей функции диафрагмы движется в правый боковой канал, где в отличие от левого бокового канала, отграниченного от полости малого таза брыжейкой сигмовидной кишки, нет препятствий для движения. Из правого бокового канала направление тока стремится в правое

поддиафрагмальное пространство, которое отличается замедленным движением перитонеальной жидкости и повышенной всасывающей способностью брюшины, что объясняет частое наличие поражения именно правого купола диафрагмы. За счет серповидной связки печени жидкость не движется к левому куполу, а распространяется кпереди от печени и обратно, в правый боковой канал. Так же из правого бокового канала свободная жидкость движется в правое подпечёночное пространство (карман Моррисона) и через Винслово отверстие попадает в сальниковую сумку. Здесь ток жидкости замедляется, соответственно повышена вероятность имплантации опухолевых клеток. Поражение данной зоны зачастую является ограничивающим хирургию фактором за счет наличия большого количества крупных сосудов (например, в составе печеночно-двенадцатиперстной связки, брыжейке поперечно-ободочной кишки, желудочно-печеночной и желудочно-селезеночной связке). Из сальниковой сумки ток жидкости движется только обратно, не имея возможности распространяться в разные стороны. Следующим направлением движения жидкости из малого таза является левый брыжеечный синус. Оттуда с помощью перистальтики кишки - в правый брыжеечный синус, разделенные друг от друга брыжейкой тонкой кишки, к илеоцекальному углу, который является зоной с замедленным током жидкости и повышенной вероятностью имплантации опухолевых клеток. При увеличении объема жидкости она распространяется межпечельно. При нарастании асцита жидкость из малого таза попадает в левый боковой канал, в меньшем количестве, чем в правый, из-за ограничения в виде брыжейки сигмовидной кишки. Наименьшее количество жидкости попадает в левое поддиафрагмальное пространство. Движение из левого бокового канала ограничено ободочно-диафрагмальной связкой, из правого поддиафрагмального пространства - серповидной связкой печени, а из нижних этажей брюшной полости - брыжейкой поперечно-ободочной кишки, сальниковая сумка также слепо замкнута и не сообщается с левым куполом диафрагмы, поэтому поражение левого поддиафрагмального пространства

встречается не так часто [143]. На полученных снимках перитонеальный карциноматоз может выглядеть, как утолщение листков брюшины, как очаги в виде бляшек или опухолевой массы, как тяжистость, звёздчатость или складчатость, что характерно для брыжейки тонкой кишки. Именно поражение брыжейки и стенки тонкой кишки является наиболее трудно диагностируемым поражением, но в то же время наиболее важным фактором, ограничивающим возможности хирургии.

Не существует общепринятого эталонного стандарта для визуализации перитонеального карциноматоза, способного прогнозировать успех циторедуктивного вмешательства.

В исследовании Nasser S. и соавт., сравнивавших результаты предоперационной оценки диссеминации опухолевого процесса по разным зонам брюшины методом КТ и данных, полученных при лапаротомии, было установлено, что КТ обладает высокой специфичностью в обнаружения депозитов любых локализаций (98–99%), кроме выявления пораженных лимфоузлов (специфичность составила 65%). Однако чувствительность КТ оказалась относительно низкой при выявлении поражения диафрагмы - 32%, селезёнки - 26%, тонкой кишки - 44%, диссеминация по брыжейке – 31%. Таким образом, авторы не рекомендуют использовать КТ в качестве предпочтительного метода для принятия хирургических решений [139]. Данному исследованию несколько противоречат данные других авторов. Baqil K. с соавт. отметили невысокие показатели чувствительности и специфичности КТ в определении распространённости рака яичников – 68,3% и 89% соответственно. Диффузное утолщение брюшины определялось с чувствительностью 100%, а при выявлении измененных лимфоузлов составила 94%. На основании анализа полученных результатов авторы установили, что наиболее часто невозможность выполнения оптимальной циторедукции встречалась у пациенток с КТ-признаками поражения брыжейки тонкой кишки и при врастании метастатических очагов большого сальника в селезёнку, желудок, поперечно-ободочную кишку [39]. Довольно

схожие результаты были получены в двух проспективных исследованиях, изучавших результаты циторедуктивных операций, проведенных на основании данных КТ. Так, чувствительность КТ при диагностике очагов в верхних отделах брюшной полости (поддиафрагмальные пространства, капсула печени и селезёнки, вовлечение ворот печени и малого сальника) составила 72-74%, а выявление поражения брыжейки и стенки тонкой кишки 33-35% [49, 81]. В поисках факторов, определяющих невозможность выполнения оптимальной циторедуктивной операции Н.Ж. Kim и соавт. продемонстрировали, что сочетание любых двух выявляемых на КТ поражений: узлы в брыжейке тонкой кишки более 2 см, инвазия очагов карциноматоза в желудок или селезёнку, увеличенные до более 2 см паховые или тазовые лимфоузлы, у 100% пациенток приведёт к неоптимальной циторедукции. При этом любой из этих факторов по отдельности не имел такого прогностического значения [112]. Использование КТ в диагностике распространения по брюшине имеет ряд недостатков. Помимо использования ионизирующего излучения, практически всеми авторами отмечается низкая чувствительность в диагностике мезентериального карциноматоза и в обнаружении очагов, менее 1см, особенно при отсутствии асцита. При выявлении метастазов более 1 см чувствительность составляет 85–93% и специфичность – 91-96%, а для депозитов менее 1 см чувствительность составляет лишь 25–50% [59, 102, 118, 140].

В поиске решений для преодоления недостатков КТ в диагностике перитонеального карциноматоза были проанализированы возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в визуализации имплантов по брюшине. Low R.N. с соавт. сравнили данные КТ и МРТ при расчёте индекса перитонеального карциноматоза (PCI) у пациенток с распространенным раком яичников. МРТ превосходило КТ в оценке PCI с чувствительностью 95% и специфичностью 70%, соответствующие показатели для КТ составляли 56% и 63% [126]. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований. Так, в статье 2019г. Gadelhak В. с соавт., согласованность

заклучений при вычислении РСІ по данным оперативного вмешательства и МРТ была выше, чем для КТ [86]. В работе Tsili et al. было показано, что МРТ более эффективна, чем КТ при оценке пространственных отношений образований малого таза, а также в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными образованиями яичников [168]. В диагностике перитонеального карциноматоза чувствительность и специфичность МРТ составила 75% и 78%, а КТ - 79% и 84% соответственно [92]. Тем не менее, МРТ имеет определенные недостатки, связанные, прежде всего, с наличием артефактов от перистальтики кишечника, затруднённой диагностикой при выраженном асците, относительно длительным временем сканирования и чувствительностью к движениям пациента, а также наличием противопоказаний к исследованию (металлоконструкции, кардиостимулятор и т.д.) [21].

Изучение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) выявило ряд преимуществ по сравнению с традиционной МРТ. При ДВ-МРТ интенсивность сигнала зависит от количества препятствий на пути движения молекул воды. Чем больше ограничено движение (например, при опухолевом поражении), тем ярче передается сигнал, в том числе при выявлении очагов менее 5мм [113]. В исследовании Fujii et al. и Bozkurt et al. показана более высокая чувствительность диффузионно-взвешенной МРТ по сравнению с обычной (чувствительность ДВ-МРТ - 87%, МРТ - 58%, специфичность обоих методов 88%), однако статистически значимой разницы не было выявлено [20, 40, 84]. Изначально были сомнения в информативности ДВ-МРТ у онкогинекологических больных, однако было показано, что данный метод позволяет не только выявлять, но и дифференцировать опухолевое поражение с фиброзом или воспалительным процессом. Чувствительность метода ДВ-МРТ значительно превосходила КТ в диагностике таких важных при планировании операции поражений, как инфильтрация корня брыжейки (92% против 31%), поражение стенки тонкой кишки (93% против 21%), карциноматоз по поперечно-ободочной кишке (91% против 27%) и выявление

отдаленных метастазов (90% против 20%). Данные ДВ-МРТ позволили верно спрогнозировать объём циторедукции у 94% пациенток с распространённым раком яичника, по сравнению с 49% по данным КТ [84]. В исследовании Espada M. с соавт., сравнивших результаты выполненной эксплоративной лапаротомии с данными, полученными при помощи ДВ-МРТ, установили, что внедрение ДВ-МРТ с чувствительностью 75% и специфичностью 96% позволяет идентифицировать пациентов с ненужным хирургическим вмешательством [73].

Возможность использования позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ) для оценки вероятности выполнения оптимальной циторедукции находится на стадии исследования и не установлена в качестве эталона для описания перитонеального карциноматоза [114, 125, 165]. В исследовании Hynninen J. с соавт. ПЭТ/КТ превосходила обычную КТ в выявлении карциноматоза на поддиафрагмальных поверхностях брюшины и в брыжейке кишечника, однако чувствительность и ПЭТ/КТ и КТ оказалась низкой (64% против 27% в брыжейке тонкой кишки и 65% против 55% в поддиафрагмальной области). Анализ не выявил существенных различий между двумя методами визуализации [99]. Изучение предиктивного значения ПЭТ/КТ при планировании оптимальных операций продемонстрировало чувствительность 91% и специфичность 67% в диагностике перитонеального карциноматоза [30]. Частота ложноположительных результатов при ПЭТ/КТ составила 31%-70% по данным разных авторов, что связано с физиологическим накоплением фтордезоксиглюкозы в кишке [154-158], и в ряде случаев приводит к переоценке распространенности заболевания. Преимущества ПЭТ/КТ показаны при выявлении поражения плевры и наличия метастазов в лимфатических узлах нормального размера [48, 66, 119, 137].

В настоящее время компьютерная томография (КТ) является стандартным методом визуализации перитонеального карциноматоза при

распространенном раке яичников [163]. Так как КТ отличается доступностью, быстротой и высокой частотой выявления поражения брюшины, в настоящее время КТ с внутривенным и пероральным контрастированием остается главным инструментом онкологов в диагностике перитонеального карциноматоза. При большом количестве асцита преимущества в детекции очагов поражения по сравнению с другими методами, имеет КТ, в то же время МРТ и ДВ-МРТ более точно выявляет очаги размерами менее 0,5см. ПЭТ/КТ демонстрирует преимущества в диагностике вторичных изменений по плевре и в лимфоузлах, однако высокая частота ложноположительных результатов в обнаружении перитонеального карциноматоза, ограниченная доступность и высокая стоимость исследования не позволяют применять данный метод диагностики в повседневной практике.

1.4 Значение эндовидеохирургии в планировании циторедуктивных операций

Принимая во внимание ограниченные возможности лучевых методов диагностики в оценке распространенности рака яичника, было предложено использовать преимущества лапароскопии, как малоинвазивного оперативного вмешательства, для оценки резектабельности.

Одним из первых опубликованных исследований по использованию лапароскопической оценки до выполнения циторедуктивной операции, был ретроспективный анализ Vergote I. с соавт., опубликованный в 1998г. [170]. Основными преимуществами использования лапароскопии перед лапаротомией определены:

1. Возможность избежать лапаротомии пациентам, кому невозможно выполнение оптимальной циторедукции.

2. Возможность быстро начать неоадьювантную химиотерапию, без восстановительного периода после ненужной лапаротомии.
3. Возможность гистологически подтвердить диагноз и получить материал для молекулярно-генетического исследования.

При оценке безопасности применения лапароскопии было установлено, что частота порт-сайт метастазирования составляет 0-1,2%, при этом применение лапароскопии не влияло на диссеминацию процесса и на общую выживаемость больных раком яичника [1, 29, 123]. В исследовании Vergote I. с соавт. у 17% пациентов развились порт-сайт метастазы, которые исчезли во время первичного лечения, и ни у одного пациента не развился рецидив в одном из троакарных портов. Высокая частота метастазов в зоне установки порта после лапароскопии наблюдалась у пациентов с прогрессированием рака яичника, тем не менее, наличие именно порт-сайт метастаза не ухудшало прогноз в данной группе [171].

Изучая возможности диагностической лапароскопии в оценке распространенности опухолевого процесса при раке яичника A.Fagotti с соавт. в 2005г опубликовали исследование, ставшее основополагающим в дальнейшем внедрении диагностической лапароскопии при планировании циторедуктивных операций [75]. Из 95 пациентов, включенных в исследование, 31 пациент был исключен из исследования из-за высоких анестезиологических рисков и из-за наличия опухоли большого размера, достигающей мечевидного отростка, что можно отнести к ограничивающим применение лапароскопии факторам. В выводах исследования авторы приходят к заключению, что наиболее трудно диагностируемыми параметрами при лапароскопии является оценка измененных лимфоузлов и степень вовлеченности кишки (трудно оценить количество и уровни необходимых резекций кишки).

При продолжении исследований, посвященных лапароскопической оценке резектабельности A.Fagotti с соавт. показали, что диагностическая лапароскопия снизила риск выполнения эксплоративной лапаротомии с 30% до 10%, а также использование диагностической лапароскопии позволило

быстро возобновить химиотерапию у тех пациентов, которые не могут быть прооперированы в оптимальном объёме и нуждаются в системном лечении. Стоит отметить, что в результате внедрения лапароскопической оценки 20% пациентов, которые считались неоперабельными при первичной диагностике, получив неoadъювантную химиотерапию с эффектом, расцененным по данным лучевых методов исследования, как стабилизация, были прооперированы в оптимальном объёме. Данный феномен объясняется тем, что эффект от химиотерапии у данной группы больных был недооценен рентгенологическими методами исследования за счёт фиброзных изменений и спаечного процесса [76].

В 2017г М.Ж. Rutten с соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования LapOvCa-trial, включавшего 8 центров в Нидерландах и данные 201 пациентки с III-IV стадией рака яичника. Целью которого было выяснить, позволяет ли диагностическая лапароскопия избежать ненужной лапаротомии у пациенток с распространенным раком яичника. Решение о том, что выполнение оптимальной циторедукции невозможно, основывалось на следующих лапароскопических результатах: обширные сливающиеся внутрибрюшные метастазы (в том числе с поражением селезенки или подпеченочной области), обширное поражение брюшины брыжейки и стенки тонкой кишки, что потребовало бы резекции более 1,5 метров кишки, обширные перитонеальные метастазы по диафрагме. Авторы не уточняют конкретные причины отказа от выполнения циторедуктивной операции на первом этапе, но указывают, что чаще всего это было связано с распространением опухолевых узлов по диафрагме и сливными метастазами в большом сальнике. Диагностическая лапароскопия позволила сократить количество эксплоративных лапаротомий с 39% до 10%, тем самым сократив время до начала химиотерапии и снизив количество послеоперационных осложнений [153].

В мета-анализе Cochrane 2019 года, включающем 18 исследований и

результаты лечения 1563 пациентов, изучавших применение лапароскопии в оценке распространенности перитонеального карциноматоза. Полная циторедукция во включенных в анализ исследованиях выполнена в 54 - 96% случаев, в 69 – 100% случаев достигнута оптимальная циторедукция (остаточная опухоль менее 1см). В 2 исследованиях, где все пациенты подвергались и диагностической лапароскопии, и лапаротомии вне зависимости от результатов лапароскопии не было выявлено ложноположительных результатов диагностической лапароскопии, то есть не было случаев, когда пациент считался неоперабельным по данным лапароскопии, а затем был оптимально прооперирован [169]. При этом на каждые 100 женщин, направленных на первичную циторедукцию по результатам лапароскопии, от 4 до 46 человек были прооперированы неоптимально, так как лапароскопическая оценка, тем не менее, имеет свои ограничения и может в некоторых случаях недооценивать степень распространенности заболевания [152]. Анатомические и технические ограничения затрудняют лапароскопическую оценку в задних отделах диафрагмы, в области желудочно-селезеночной связки и в оценке лимфатических узлов. Так же при наличии ригидности брыжейки тонкой кишки манипуляции лапароскопическими инструментами могут быть неэффективны и опасны ранениями кишки, а «пирогообразный» сальник может скрывать петли тонкой кишки при лапароскопической ревизии и приводить к недооценке перитонеального карциноматоза. Частота ложноотрицательных результатов (пациенты, у которых оптимальная циторедукция была невозможна, что не было установлено при лапароскопии) варьировалась от 4 до 31%. Несмотря на некоторые недостатки, большинство исследователей приходят к выводу, что лапароскопия считается хорошим методом отбора тех пациентов, которым не показано выполнение циторедуктивной операции из-за выраженности перитонеального карциноматоза [90].

Ряд исследователей, сторонников малоинвазивных диагностических хирургических вмешательств, наряду с внедрением лапароскопии приводят также аргументы в пользу внедрения торакокопии у пациенток с распространенным раком яичников, как важного диагностического этапа, который может идентифицировать пациентов, которые не получают преимущества от первичной циторедукции перед неоадьювантной химиотерапией в связи с внутригрудным распространением опухолевого процесса [129].

1.5 Первичные и интервальные циторедуктивные операции

Наиболее спорным и обсуждаемым вопросом при выборе лечебной тактики у пациентов с распространенным раком яичника является выбор между первичной циторедуктивной операцией с последующей платиносодержащей химиотерапией или началом лечения с неоадьювантной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции.

Впервые важность выполнения циторедуктивной операции на первом этапе была продемонстрирована Griffiths С.Т. в 1975г. [91], что позже было подтверждено рядом других исследований [31, 44, 55, 56, 67, 69, 174].

Первичная циторедуктивная операция с последующей платиносодержащей химиотерапией является стандартом лечения рака яичника [21, 37, 61, 71]. У пациентов с распространенным раком яичника выполнение агрессивных циторедуктивных операций, включающих радикальные этапы на органах малого таза и брюшной полости, достижение полной циторедукции без наличия остаточной опухоли повышает выживаемость [159]. Однако, не вызывает сомнений, что агрессивный хирургический подход повышает тяжесть послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений, поэтому крайне важно найти баланс

между пользой от циторедуктивной хирургии и безопасностью вмешательства. В таком случае альтернативным методом лечения становится использование неoadъювантной химиотерапии с последующим проведением интервальной циторедуктивной операции [60, 127, 141, 175, 177].

К сожалению, имеющиеся исследования по сравнению результатов после первичных и интервальных циторедуктивных вмешательств демонстрируют противоречивые результаты.

В двух наиболее известных рандомизированных исследованиях, сравнивающих результаты лечения после неoadъювантной химиотерапии и первичной циторедукцией (EORTC 55971, 2010г. и CHORUS, 2015г.), в группе интервальных циторедукций продемонстрированы более благоприятные периоперационные результаты при сопоставимых показателях выживаемости [108, 172].

Рандомизированное исследование EORTC 55971 [108], опубликованное в 2010г. Vergote I. с соавт., включало 670 пациентов III-IV стадией рака яичника, проходивших лечение в период с сентября 1998 по декабрь 2006г. Общая выживаемость была схожа в обеих группах, медиана составила 30 месяцев в группе неoadъювантной химиотерапии и 29 месяцев в группе первичной циторедуктивной операции. Безрецидивная выживаемость составила 12 месяцев в обеих группах. Послеоперационная смертность (в течение 28 дней после операции) составила 2,5% в группе первичной хирургии и 0,7% в группе интервальной. В подгрупповом анализе исследования EORTC, наилучшие клинические результаты были в группе неoadъювантной химиотерапии при IV стадии заболевания, в то время, как при наличии опухолевых диссеминатов по брюшной полости менее 5см, лучшие показатели выживаемости были в группе первичной циторедукции.

Схожие результаты были продемонстрированы в другом рандомизированном исследовании CHORUS (Kehoe S., 2015) [172], включающем 482 пациента III-IV стадией заболевания, проходивших лечение в период с марта 2004 по август 2010, 228 из которых выполнена первичная

циторедукция, а 254 – неoadъювантная химиотерапия (3 цикла). Медиана общей выживаемости составила 22,6 месяцев в группе первичной хирургии и 24,1 месяцев в группе интервальных циторедукций. Полные циторедуктивные операции выполнены в 17% в группе первичной циторедукции, в 39% в группе интервальной. Оптимальные операции, с остаточной опухолью менее 1см выполнены у 41% (96) при первичной операции и в 73% (147) – при интервальной. В течение 28 дней после операции умерло 6% (14) пациенток в первой группе и <1% (1 пациентка) в группе неoadъювантной химиотерапии.

Сторонники интервальных циторедуктивных операций отмечают, что начало лечения с неoadъювантной химиотерапии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, а также улучшить качество жизни за счёт снижения объёма и агрессивности хирургического вмешательства. Однако влияние неoadъювантной химиотерапии на показатели безрецидивной и общей выживаемости неоднозначны, что обуславливает необходимость в дальнейших исследованиях [6, 60, 98, 141, 156].

Результаты двух ранее упомянутых рандомизированных исследований подвергаются значительной критике из-за неудовлетворительных результатов в группе первичной хирургии и низких показателей выживаемости в обеих сравниваемых группах [88, 135].

Неоднозначные данные полученных исследований побудили многих авторов инициировать собственные наблюдения [35, 77, 83, 88, 116, 122, 131, 133, 145, 149, 166, 175].

Авторы итальянского мультицентрового ретроспективного исследования (Gadducci A. с соавт., 2017) [85] сравнили результаты выживаемости после первичных и интервальных циторедуктивных операций в полном или оптимальном объёме, основываясь на результатах лечения 322 пациентов после первичной циторедукции и 62 пациентов после неoadъювантной химиотерапии. У пациентов в группе интервальной хирургии был более отягощенный соматический анамнез, больше пациентов с IV стадией и с наличием асцита. Частота оптимальной циторедукции и полной

циторедукции была выше после неоадьювантной химиотерапии по сравнению с первичной операцией (71,0% против 55,9% оптимальных; $p = 0,001$ и 51,6% против 35,7% полных соответственно; $p = 0,02$), однако и частота рецидивов в течение 6 месяцев была выше в группе неоадьювантной химиотерапии (11,3% против 3,1%, $p = 0,01$). Если сравнивать результаты после операций, выполненных без остаточной опухоли, то частота рецидивов также была выше в группе интервальных циторедукций (57,4% против 87,5%, $p = 0,001$). В заключении авторы приходят к выводу, что результаты после полных первичных циторедукций значительно превосходят результаты после интервальных, и стандартным началом лечения должно быть выполнение первичной циторедукции, а применение неоадьювантной химиотерапии должно обсуждаться только в случае высокого уровня диссеминации опухолевого процесса или при тяжелом общесоматическом состоянии, не позволяющих провести операцию на первом этапе. Лучшие результаты в группе первичных циторедукций авторы объясняют тем, что после неоадьювантной химиотерапии выше риск во время операции пропустить мелкие очаги опухоли, в то время как в этих очагах выше вероятность наличия остаточной химиорезистентной опухоли. Отмечено, что увеличение количества циклов неоадьювантной химиотерапии больше 3-4 ухудшает показатели выживаемости [43, 62]. К тому же ряд исследований продемонстрировал, что рецидив после неоадьювантной химиотерапии характеризуется более высокой биологической агрессивностью и хуже поддается лечению [64, 107, 146, 147]. Рецидивная опухоль после неоадьювантной химиотерапии представлена более биологически агрессивными клонами, с наличием мутаций в гене p53, ассоциированным с резистентностью к препаратам платины, гиперэкспрессией c-Met, ассоциированной с платинорезистентностью, гиперэкспрессией III β -тубулина, ассоциированного с резистентностью к паклитакселу и гиперэкспрессией сурвивина, ассоциированного с ингибированием апоптоза. Так же сообщается, что рецидивы после неоадьювантной химиотерапии

характеризуются более высокой диссеминацией и частотой встречаемости платинорезистентности [38, 64, 87, 130, 150, 179]. В исследовании Rauh-Hain J. с соавт., включающем 425 пациентов ПС- IV стадией заболевания, 95 их которых проходили предоперационную химиотерапию, а 330 подверглись первичной циторедукции, платинорезистентность развилась в 44,2% после неoadьювантной химиотерапии с последующей операцией и в 31,2% после первичной циторедукции ($p=0,01$) [147]. В исследовании Petrillo M. с соавт., где среди 175 пациентов ПС-IV стадией полная циторедуктивная операция была выполнена у 40 больных в группе первичной хирургии и у 135 человек в группе интервальной. Через 31 месяц наблюдения рецидив возник у 50% пациенток после первичной циторедукции и у 76,3% после интервальной. При этом в группе интервальных операций была выше частота развития платинорезистентности (35,9% против 5%) [146].

Horowitz N.S. с соавт. в исследовании GOG 182 (Gynecologic Oncology Group), включавшем 2655 пациентов, показали, что при низкой или средней степени распространения заболевания, первичная агрессивная циторедуктивная хирургия крайне важна, так как ассоциирована с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости. Однако при невозможности достижения первичной циторедукции без признаков остаточной опухоли, интервальная операция после неoadьювантной химиотерапии с R0 резекцией имеет преимущества перед первичной хирургией [95].

Основываясь на знаниях, что наиболее важным прогностическим фактором, влияющим на выживаемость, является выполнение полного удаления опухоли, авторы мексиканского исследования, опубликованного в 2017г, предположили, что проведение 6 циклов неoadьювантной химиотерапии улучшит показатели безрецидивной и общей выживаемости за счёт увеличения частоты хирургических вмешательств с удалением всех проявлений заболевания и снижения частоты послеоперационных осложнений. Полная циторедукция была достигнута у 34,9% в группе

первичной хирургии и у 61,3% в группе интервальной циторедукции. Послеоперационные осложнения 3-4 степени по классификации Clavien–Dindo [58] были выше в группе первичной хирургии (9,3% против 4,8%). Медана беспрогрессивной выживаемости составила 17,52 месяца при интервальной циторедукции и 14,71 месяцев при первичной, медиана общей выживаемости – 56,4 и 33,59 месяцев соответственно. Главным фактором, влияющим на выживаемость, было выполнение R0 резекции. Однако, несмотря на увеличение частоты полных циторедукций после химиотерапии, проведение 6 циклов системного лечения в неoadъювантном режиме значимо не влияло на выживаемость, хоть и сокращало частоту послеоперационных осложнений [132].

Kobal V. с соавт. в 2018г опубликовали данные ретроспективного исследования, проводившегося в Словении. Сравнивая первичную (108 пациентов) и интервальную циторедукцию (49 пациентов), существенных различий не было обнаружено ни в беспрогрессивной выживаемости (17,3 против 18,3 месяцев), ни в общей выживаемости (41,3 против 34,5 месяцев). При выполнении операций без макроскопически определяемой остаточной опухоли существенных различий в безрецидивной и общей выживаемости не было выявлено. Авторы отмечают, что выполнение диагностической лапароскопии перед операцией повышало вероятность выполнения полной циторедукции [116].

В 2017 году был опубликован анализ, включавший 62727 пациентов ШС-IV стадией рака яичника, проходивших лечение в период с 2003 по 2011 год. На основании американского национального ракового регистра авторы проанализировали подход к выбору тактики лечения заболевания в зависимости от стадии и оценили, как менялась тактика с течением времени. Среди пациентов с ШС стадией рака яичника 63% (22604) начинали лечение с первичной операции, а 9% (3332) – с неoadъювантной химиотерапии, в остальных случаях пациенты получали только хирургическое лечение, только химиотерапию или последовательность операции и химиотерапии была не

уточнена. 9% пациентов не получили никакого специализированного лечения (ни операции, ни химиотерапии). Среди пациентов с IV стадией лишь 32% (8675) пациентов начали лечение с первичной циторедукции, 13% (3590) – с неoadъювантной химиотерапии, 23% (6171) проходили только химиотерапию, 10% (2646) – только хирургическое лечение, 18% (4816) – не подвергались специализированному лечению. При этом с течением времени отмечалась тенденция к увеличению доли интервальных циторедуктивных вмешательств. В период с 2003г по 2011г стало вдвое больше пациентов, начинающих лечение с неoadъювантной химиотерапии (500 пациентов в 2003г по сравнению с 1131 пациента в 2011г.), особенно среди пациентов старшей возрастной группы, при наличии выраженной сопутствующей патологией и в группе пациентов с высокой степенью опухолевого поражения [122].

Тенденция к увеличению частоты интервальных циторедуктивных операций была продемонстрирована и другими авторами на большой выборке больных (N=40694) [133].

Основываясь на противоречивых результатах о преимуществах и недостатках первичных и интервальных циторедукций, группа японских авторов (Onda T. с соавт., 2016) инициировала собственное рандомизированное исследование JCOG 0602 [144-145], взяв за основу дизайн исследования EORTC 55971. В период с ноября 2006 по октябрь 2011г 147 пациентов было рандомизировано в группу первичной хирургии (операция и 8 циклов адъювантной полихимиотерапии) и 150 пациентов включены в группу интервальной хирургии (4 цикла неoadъювантной химиотерапии, операция, 4 цикла адъювантной химиотерапии). В группе первичной циторедукции 49/147 подверглись хирургическому лечению на первом этапе. В группе интервальной циторедукции 130/152 пациентов прошли этап хирургического лечения. Полная циторедукция выполнена в 12% (17/147) при первичной циторедукции и 64% (83/130) при интервальной циторедукции. Оптимальная операция (<1см остаточной опухоли) была достигнута в 37% при первичной циторедукции и в 82% после НАПХТ. Часть пациентов из первой

группы в итоге после эксплоративной лапаротомии прошли через повторную операцию после неoadьювантной химиотерапии, 31% (45/147) из которых выполнена полная циторедуктивная операция и 63% (92/147) оптимальная операция. В итоге количество пациентов, прошедших интервальную циторедукцию значительно превышало количество пациентов в группе первичной хирургии после рандомизации. В итоговом анализе авторы не смогли доказать преимущества влияния первичных циторедуктивных операций на показатели выживаемости. Выживаемость без прогрессирования составила 15,1 месяцев при первичной и 16,4 месяцев при интервальной циторедукции. Медиана общей выживаемости составила 49,0 месяцев при первичной циторедукции и 44,3 месяца при интервальной [91].

Являясь сторонниками первичных циторедуктивных операций Fagotti A. с соавт. инициировали собственное рандомизированное исследование, сравнивающее результаты первичных и интервальных циторедуктивных вмешательств. В рандомизированное исследование SCORPION [77, 78, 80], включались пациенты только с «высокой опухолевой нагрузкой», при PIV от 8 до 12 баллов. Остальным пациентам, при PIV меньше 8, выполнялась первичная циторедуктивная операция, и такие пациенты не включались в исследование. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась от 1 до 5 баллов в соответствии с классификацией послеоперационных осложнений, предложенной авторами из медицинского центра «Memorial Sloan Kettering Cancer Center» [56]. В группе первичной циторедукции адьювантная химиотерапия должна была начаться в сроки до 4 недель после операции. В группе интервальной хирургии проводилось 3-4 цикла неoadьювантной химиотерапии с последующей операцией в сроки до 4 недель после последнего цикла химиотерапии, если не было установлено прогрессирование заболевания. Полная циторедукция достигнута в 45,5% случаев при первичной операции и в 57,7% случаев при интервальной хирургии, различия были статистически незначимы. Основной причиной, препятствующей выполнению полной циторедукции были: миллиарный карциноматоз на стенке

тонкой кишки, инфильтрация в области ворот печени и неудалимые измененные лимфоузлы выше уровня верхнебрыжеечной артерии. Значимых различий в показателях выживаемости выявлено не было: безрецидивная выживаемость в группе первичной циторедукции составила 15 месяцев и 14 месяцев в группе неoadьювантной химиотерапии, общая выживаемость в группе первичной хирургии составила 41 месяц, а в группе интервальной хирургии - 47 месяцев.

В настоящее время, основываясь на результатах ранее опубликованных рандомизированных исследований и опираясь на собственные данные ретроспективных наблюдений, группа американских исследователей из ведущих клиник с высокой хирургической активностью в вопросах циторедуктивных операций при распространенном раке яичника и с высокой частотой достижения полных первичных циторедукций, инициировали собственное рандомизированное исследование TRUST [149]. A. Reuss, A. du Bois предполагают, что повышение частоты выполнения полных циторедукций до 50% значительно повысит эффективность первичных циторедукций по сравнению с проведением неoadьювантной химиотерапии. Для сравнения в исследовании JCOG0602 полные первичные циторедукции выполнены у 30,6% пациентов, в исследовании SCORPION – у 47,6%, в исследовании EORTC55971 - лишь в 19%, а в исследовании CHORUS - в 17% случаев.

В настоящее время Шанхайская гинекологическая онкологическая группа в Китае проводит рандомизированное контролируемое исследование III фазы SUNNY [103], включающем 500 пациентов, в котором планируется доказать, что первичная циторедукция превосходит результаты после неoadьювантной химиотерапии по показателям выживаемости.

Результаты исследований TRUST и SUNNY ожидаются в 2023–2024 году. Возможно, представленные результаты смогут разрешить спорные вопросы в выборе тактики лечения пациентов с распространенным раком яичника.

1.6 Использование прогностических моделей для определения исхода циторедуктивных операций

Так как пациенты с распространенным раком яичника представляют крайне гетерогенную группу больных с различной степенью диссеминации опухолевого процесса, а целью хирургического лечения становится выполнение максимально возможного удаления всех проявлений заболевания, исследователи во всём мире разрабатывают прогностические шкалы и модели, позволяющие предсказать исход циторедуктивной хирургии и отобрать ту категорию женщин, кто не получит преимуществ от агрессивной хирургии, выполнение операции которым ухудшит качество, но не увеличит продолжительность жизни.

В 2000 г. Chi D. с соавт. опубликовали данные, что уровень маркера СА-125 > 500 Ед/мл был предиктором неоптимальной циторедукции. По результатам исследования, оптимальная циторедуктивная операция была достигнута у 73% пациентов (33 из 45) при уровне СА-125 менее 500 Ед/мл, по сравнению с 22% (12 из 55) при уровне СА-125 более 500 Ед/мл [57]. Однако позже, в 2009 г., той же группой авторов было опубликовано ретроспективное исследование, включавшее 277 пациентов III-IV стадией рака яичника, подвергшихся первичной циторедукции после того, как в практику центра были внедрены обширные циторедуктивные операции на верхних отделах брюшной полости. Уровень СА-125 был больше связан с вероятностью поражения верхних отделов брюшной полости и в меньшей степени ассоциирован с неоптимальной циторедукцией, связь уровня СА-125 с вероятностью выполнения оптимальной операции не была доказана [54]. В мета-анализе 2010г Kang S. с соавт., включавшем 14 исследований на 2192 пациентах, колебания уровня СА-125 продемонстрировали низкую прогностическую значимость, как предиктора неоптимальной циторедукции, однако уровень СА-125 > 500 Ед/мл был тесно связан с выполнением

неоптимальных операций [106]. В исследовании Suidan R. с соавт. при СА-125 > 500 Ед/мл 29% пациентов были прооперированы неоптимально, но 20% неоптимальных операций были выполнены и при СА-125 <500 Ед/мл, поэтому исследователи пришли к выводу, что только сочетание СА-125 с другими факторами может использоваться в прогностических моделях.

Изучая влияние методов лучевой диагностики на исход циторедуктивной операции, в 2000 г. Bristow R. с соавт. предложили модель, основанную на данных компьютерной томографии, где различным рентгенологическим критериям присваивалось 1 или 2 балла, на основании суммы которых рассчитывался прогностический индекс. Критериями были:

1 балл – поражение диафрагмы или лёгкого очагами более 2см; метастазы в паховых лимфоузлах; метастазы по капсуле печени более 2см; метастазы в паренхиме печени любого размера; очаги более 1см в области воротной вены или в ложе желчного пузыря; парааортальные лимфоузлы ниже уровня почечных сосудов более 2см.

2 балла – диффузное утолщение брюшины на КТ; перитонеальные импланты более 2см; поражение брыжейки тонкой или толстой кишки очагами более 2см; поражение большого сальника с подрастанием к желудку, селезёнке или малому сальнику; инвазия стенки таза, параметриев или гидроуретеронефроз; большой объём асцита, видимый во всех отделах брюшной полости; парааортальные лимфоузлы выше уровня почечных сосудов более 1см.

Процент выполнения оптимальных циторедуктивных операций в данном исследовании составлял 49% и на основании полученных результатов и была разработана прогностическая модель, согласно которой при значении прогностического индекса более 4 баллов с общей точностью в 92,7% и чувствительностью в 100% предполагалось выполнение неоптимальной операции с наличием остаточной опухоли более 1см [42].

В 2004 г. Dowdy S. с соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования на 87 пациентах, 71% из которых выполнена оптимальная

циторедукция, авторы продемонстрировали, что предложенная ими модель, основанная всего на 2 критериях: диффузное утолщение брюшины >4мм, как минимум в двух из пяти областей (боковые каналы, передняя брюшная стенка, правый и левый куполы диафрагмы, тазовая брюшина) и наличие асцита, как минимум в 2/3 КТ-срезов, с чувствительностью 52% и положительной прогностической значимостью 68% предполагает вероятность выполнения неоптимальной циторедукции [66].

В 2003 г. Eisenkop S. с соавт. предложили свою систему оценки распространенности рака яичника. Баллы начислялись следующим образом:

1. Правый верхний квадрант (правый купол диафрагмы, ножки диафрагмы, правая доля печени, область ворот печени, брюшина до уровня правой почки, двенадцатиперстная кишка):

0- Нет проявлений заболевания

1- Очаги, занимающие <50% поверхности диафрагмы

2- Очаги, занимающие >50% поверхности диафрагмы

3- Любые очаги по диафрагме с инвазией мышц диафрагмы, очаги по капсуле печени, в области ворот печени, по двенадцатиперстной кишке, по брюшине до уровня правой почки

2. Левый верхний квадрант (большой сальник, желудочно-ободочная связка, селезёнка, поперечно-ободочная кишка, селезеночный изгиб толстой кишки, левая доля печени, левый купол диафрагмы):

0- Нет проявлений заболевания

1- Поражение большого сальника

2- Поражение большого сальника и желудочно-ободочной связки

3- Поражение большого сальника и/или желудочно-ободочной связки с подрастанием к селезёнке, желудку, поперечно-ободочной кишке, селезеночному изгибу толстой кишки, поражение левого купола диафрагмы и капсулы левой доли печени

3. Малый таз (матка, яичники, брюшина малого таза, слепая кишка, ректосигмоидный отдел толстой кишки, брюшина мочевого пузыря)
 - 0- Только поражение яичников
 - 1- Единичные импланты по брюшине малого таза или подрастание опухоли яичника к стенке таза
 - 2- Диффузное поражение брюшины малого таза, включая поражение брюшины мочевого пузыря, слепой и прямой кишки
 - 3- Массивное инфильтративное неподвижное опухолевое поражение всей полости таза, включая ректосигмоидный отдел толстой кишки и слепую кишу
4. Поражение забрюшинных лимфоузлов:
 - 0- Нет метастазов в лимфоузлы или микроскопически выявленные метастазы
 - 1- Метастазы в лимфоузлы <1 см
 - 2- Метастазы в лимфоузлы >1 см
 - 3- Конгломераты сливающихся метастатически измененных лимфоузлов
5. Центральная область брюшной полости (тонкая кишка, брыжейка кишки, восходящая и нисходящая ободочная кишка, боковые каналы, передняя брюшная стенка):
 - 0- Нет проявлений заболевания
 - 1- <50 метастатических имплантов
 - 2- >50 метастатических имплантов
 - 3- Метастатические импланты, вовлекающие стенку или брыжейку кишки

В итоге при оценке распространенности рака яичника сумма баллов по шкале Eisenkop может составлять от 0 до 15, а вероятность выполнения оптимальной циторедукции и соответственно выживаемость зависела от пороговых значений. Относительный риск в расчёте выживаемости

коррелировал с суммой баллов: 0-5 баллов – 1,0; 6-10 баллов – 1,24; 11-15 баллов – 1,44 [70].

В 2006 г. Fagotti A. с соавт. на этапе планирования циторедуктивной хирургии для определения возможности выполнения первичной оптимальной циторедуктивной операции, предложили использовать прогностическую модель, основанную на данных диагностической лапароскопии. Ниже представлены критерии оценки:

- Париетальный карциноматоз – 2 балла, присваивается только в случае диффузного массивного распространения, в то время как при поражении ограниченных зон (малый таз, боковые каналы), ставится 0 баллов.
- Поражение диафрагмы: 2 балла – инфильтративный карциноматоз или сливные узелки по большей части диафрагмы, 0 баллов – отдельные очаги.
- Поражение брыжейки: 2 балла – большие инфильтрирующие узлы, вовлечение корня брыжейки, ограничение подвижности кишки. 0 баллов – мелкие узелки, потенциально удалимые.
- Поражение большого сальника: 2 балла – тотальная инфильтрация до большой кривизны желудка. 0 баллов – отдельные узлы.
- Инфильтрация стенки кишки: 2 балла – если выявляются узлы по стенке кишки и предполагается резекция.
- Инфильтрация желудка – 2 балла, если выявляются узлы по стенке желудка.
- Поражение печени: 2 балла, если опухолевые узлы на поверхности печени более 2см.

Был разработан прогностический индекс PIV (predictive index value). Если по сумме баллов индекс PIV=8 вероятность выполнения первичной оптимальной операции стремилась к нулю [74].

Позже, в 2010 г., той же группой авторов был предложен модифицированный индекс Fagotti для интервальных циторедукций. Так как не всем пациентам после неоадьювантной химиотерапии возможно

выполнение операции в оптимальном объёме, встал вопрос, как отобрать тех пациентов, кто не получит преимуществ от операции перед продолжением химиотерапии. В отличие от первичной циторедукции, где границей индекса, после которого стремление к выполнению оптимальной циторедукции неоправданно, считается 8 баллов, то для интервальной циторедукции границу определили в 4 балла, при этом исключив из модели подсчёт париетального карциноматоза, поражение диафрагмальной брюшины и большого сальника, так как эти факторы значимо не влияют на исход операции. По 2 балла начислялось только при наличии поражения брыжейки, стенки кишки, желудка и капсулы печени, согласно классификации, указанной выше [76].

Воспроизводимость лапароскопической оценки на основании PIV индекса Fagotti была доказана в многоцентровом проспективном исследовании Olympia-MITO 13. В исследовании приняли участие 17 центров, включив 145 пациентов с распространенным раком яичника. Видеозапись выполненной лапароскопии из включенных в исследование центров направлялась в координирующий центр, где проводилось сравнение полученных результатов. Хуже всего производилась оценка вовлеченности брыжейки кишки (не была оценена в 25,8% случаев (31/120), в то время как воспроизводимость остальных показателей была довольно однородна, от 99,2% для париетального карциноматоза до 90% для инфильтрации стенки кишки. Во всех центрах, кроме одного, была достигнута точность 80% и выше в оценке отдельных параметров и общего балла PIV [79].

Лапароскопический индекс Fagotti и модифицированные шкалы, основанные на индексе Fagotti, в настоящее время являются наиболее распространенными процедурами в оценке распространения опухоли и резектабельности [46, 74, 90, 153, 173].

Vizzielli G. с соавт. также взяв за основу PIV, разделили пациентов на 3 группы: высокой опухолевой нагрузки (PIV>8), средней опухолевой нагрузки (PIV 4-6) и низкой опухолевой нагрузки (PIV <4). Внедрение лапароскопической оценки позволило увеличить частоту первичных полных

циторедукций до 62% [173].

В 2018 г. группа исследователей одной из ведущих американских клиник, на большой группе пациентов продемонстрировали воспроизводимость и точность индекса Fagotti в определении исхода циторедуктивной операции [82]. В исследование Fleming N.D. с соавт. было включено 488 пациентов с II-IV стадией рака яичника. 228 пациентов начинали лечение сразу с неoadъювантной химиотерапии без проведения диагностической лапароскопии, при исключении возможности выполнения первичной циторедукции. Критериями исключения для первичной циторедукции считались: статус ECOG 3-4, тяжёлые сопутствующие заболевания, впервые диагностированные венозные тромбозы или тромбоэмболия лёгочной артерии, отдаленные метастазы или нерезектабельные очаги (паренхиматозные метастазы в печени или лёгких, внутригрудная лимфаденопатия, наличие очагов карциноматоза или лимфаденопатия в области воротной вены, лимфоузлы парааортальной или паракавальной групп размерами более 2см). Если у пациента не было критериев исключения из группы, предполагаемой первичной циторедукции, двумя хирургами, независимо друг от друга, производилась лапароскопическая оценка резектабельности на основании критериев, предложенных А. Fagotti (PIV). Лишь 35% пациентов данного исследования считались кандидатами для выполнения лапароскопической оценки резектабельности. Расхождение результатов в оценке PIV двумя хирургами был не более 2%. В 5 случаях (2%) при применении лапароскопии возникли осложнения, связанные с повреждением кишки при установке 1 троакара в точке Палмера, и так как встречаемость данного осложнения была выше, чем описанная ранее в литературе (в среднем 0.04%- 0.08%), а в исследовании А.Fagotti среди 300 пациентов не было зарегистрировано ни одного случая осложнений, авторы стали выбирать место установки троакара вместе со специалистами лучевой диагностики.

В 2011 г. Aletti G.D. с соавт. с целью установить, какая группа пациентов не получит преимущества от циторедуктивной операции предложили оценивать степень опухолевой диссеминации и сложность хирургического вмешательства [6]. В мультицентровое исследование были включены 576 пациентов III (77,6%) и IV (22,4%) стадией заболевания. Aletti G.D. с соавт. внедрили понятие высокой, средней и низкой опухолевой диссеминации, впоследствии используемое другими авторами. Высокая опухолевая диссеминация (HTD - high tumor dissemination) означает наличие опухолевых узлов размерами более 4см или сливных метастазов по поверхности диафрагмы, печени, брыжейки. Низкая опухолевая диссеминация (LTD - low tumor dissemination) включает поражение большого сальника или тазовых лимфоузлов, без распространенного карциноматоза брюшины. Средняя опухолевая диссеминация (ITD - intermediate tumor dissemination) – все остальные проявления заболевания. Степень сложности хирургического вмешательства оценивалась в баллах по шкале SCS (surgical complexity score), предложенной Aletti G.D. с соавт. в 2007г [5]. Сложность хирургического вмешательства может быть низкой (SCS <3 баллов), средней (SCS 4-7 баллов) и высокой (SCS >8 баллов). Оценивая влияние циторедуктивной хирургии на показатели выживаемости, вне зависимости от степени распространенности заболевания (LTD, ITD, HTD), выполнение хирургического этапа высокой сложности (SCS>8 баллов) было связано с повышением выживаемости.

Самым известным и наиболее часто используемым методом оценки резектабельности является способ подсчёта индекса перитонеального карциноматоза (PCI), предложенный P. Sugarbaker для оценки карциноматоза при опухолях желудочно-кишечного тракта, а позже принятой в практику онкогинекологов [101]. Брюшная полость делится на 13 зон, каждой из которых в зависимости от размера опухолевых очагов, присваивается определенное количество баллов (0 - нет опухоли, 1 - очаги до 5мм, 2 - очаги от 5мм до 5см, 3 – очаги более 5см или сливающиеся инвазивные инфильтраты) и индекс перитонеального карциноматоза (PCI) суммарно

может быть равен от 0 до 39 баллов.

Авторы испанского исследования [124], взяв за основу подсчёт PCI, опубликовали результаты лечения 110 пациентов с распространенным раком яичника, у которых оценка PCI проводилась методом компьютерной томографии, диагностической лапароскопии и окончательно устанавливалась интраоперационно во время лапаротомии. PCI>20 наиболее точно предсказывал вероятность выполнения неоптимальной операции, при этом наилучшие результаты на этапе планирования операции были получены при сочетании двух методов оценки: лапароскопии и компьютерной томографии.

Rosendahl M.D. с соавт. [151] решили проанализировать не только влияние суммарного индекса перитонеального карциноматоза на возможность выполнения оптимальной операции, но и различные варианты значений PCI. Медиана PCI составляла 14 баллов. Значение индекса более 14 баллов повышало вероятность неоптимальной циторедукции в 4,9 раз и с каждым повышением балла на 1 единицу возрастала на 10%. Анализируя наличие поражения брыжейки, стенки тонкой кишки (зона «9-12») и гепатодуоденальной связки (зона «2») установлено, что поражение этих зон, даже несмотря на невысокий суммарный балл при тотальном поражении этих зон (максимум 12-15 баллов), сопряжено с более высокой вероятностью неоптимальной операции. Анализ кривой выживаемости продемонстрировал, что именно поражение зоны «2» и «9-12» более значимо влияло на выживаемость, чем общая сумма баллов PCI.

В итальянском исследовании Ghisoni E. с соавт., целью которого было разработать прогностическую модель для интервальных операций, а частота достижения полных интервальных циторедукций составляла 69%, наилучшим предиктором неоптимальной циторедуктивной операции, с точностью более 80%, был PCI более 16 баллов. Предиктивная модель включала 3 фактора: 2 балла - PCI>16, уровень СА-125 >550 Ед/мл и возраст старше 60 лет - 1 балл. При сумме баллов 3 и более полная интервальная циторедукция была недостижима в 100% случаев. Таким образом, используя данную модель,

частота неоптимальных операций была сокращена на 16,5% [89].

Chereau E. с соавт. сравнили различные методы оценки резектабельности у 61 пациентки с выявленным раком яичника: PCI, индекс Fagotti, модифицированный индекс Fagotti, индекс Eisenkop и оценку хирургической сложности Aletti. В подгруппе III и IV FIGO стадий наилучшие результаты были при использовании модифицированного индекса Fagotti (AUC = 0,69) [52].

Прогностическая модель французских исследователей исключала использование лапароскопии в оценке резектабельности. Целью Chesnais M. с соавт. было создать модель, основанную только на клинических, биологических и рентгенологических критериях [53]. Многофакторный анализ выявил четыре переменные, независимо связанные с неполной циторедукцией, а именно ИМТ > 30 кг/м² (20 баллов), СА-125 > 100 Ед/мл (25 баллов), карциноматоз по диафрагме или в сальнике по данным КТ (35 баллов), паренхиматозные метастазы по данным ПЭТ/КТ (20 баллов). В зависимости от суммы баллов, пациенты делятся на группы риска выполнения неоптимальной циторедукции: низкий риск < 20 баллов – риск неоптимальной циторедукции 18,9%, промежуточный риск 25-60 баллов – риск неоптимальной циторедукции 64,6%, высокий риск > 60 баллов – риск неоптимальной циторедукции 86,4%. Авторы исследования предлагают различную тактику ведения пациентов в зависимости от установленного риска. При сумме баллов < 25, пациенты сразу направляются на первичную циторедукцию, в группе промежуточного риска (25-60 баллов) рекомендуется использовать диагностическую лапароскопию для оценки резектабельности, а при сумме баллов > 60 пациенты должны сразу направляться на неoadъювантную химиотерапию, минуя этап хирургической оценки резектабельности.

Многофакторная модель Suidan R.S с соавт. [162], разработанная американскими исследователями из двух ведущих клиник, занимающихся лечением пациентов с распространенным раком яичников, предлагает

оценивать вероятность выполнения оптимальной операции на основании следующих факторов (баллы распределены в зависимости от степени их влияния):

1 балл – возраст старше 60 лет, уровень СА-125 >500 Ед/мл, поражение лимфоузлов выше уровня почечных сосудов (в том числе наддиафрагмальных) >1см, диффузное утолщение стенки кишки и множественные спайки.

2 балла – околосолезённое поражение >1см, поражение тонкой кишки >1см, поражение корня верхнебрыжеечной артерии >1см.

3 балла – ASA 3-4.

4 балла – поражение малого сальника >1см.

Вероятность выполнения неоптимальной циторедукции возрастала с возрастанием количества суммы баллов. При сумме равной 0 баллов, вероятность неоптимальной циторедукции составляла 5%. При сумме баллов 1-2, вероятность неоптимальной операции составляла 10%. При сумме баллов 7-8, вероятность неоптимальной циторедукции составила 52%, а при сумме баллов 9 и более вероятность неоптимальной операции равнялась 74%. Авторы утверждают, что предложенная модель с высокой точностью и учитывая не только рентгенологические, но и клинические критерии, может предсказать вероятность выполнения неоптимальной операции.

1.7 Заключение

При лечении рака яичника важно идентифицировать пациентов, которые получают преимущества от хирургического лечения и тех, для кого выполнение операции невозможно. Российские и международные рекомендации не приводят каких-либо критериев отбора пациенток для выполнения первичной циторедукции, нет стандартизированных и широко используемых показаний для проведения предоперационной химиотерапии [23, 36, 83]. Отсутствие данных критериев приводит к тому, что пациентам в разных лечебных учреждениях будет предложена различная тактика лечения. При анализе

анамнеза пациентов, получавших лечение в разных регионах страны, обращает внимание отсутствие единого подхода, нередкое завышение показаний к проведению неoadъювантной химиотерапии у тех пациентов, которым возможно было выполнение первичного хирургического лечения или выполнение заведомо неоптимальных хирургических вмешательств у пациентов с распространенными нерезектабельными формами заболевания. Попытки внедрения различных моделей, направленных на отбор пациентов для различных видов вмешательств не получили широкого распространения в связи с низкой воспроизводимостью предложенных методов в зависимости от различий в диагностическом оборудовании и квалификации специалистов, участвующих в обследовании и лечении пациентов с распространенным раком яичников.

В настоящее время Европейское общество онкогинекологов (ESGO) [83] с целью стандартизации оценки распространенности опухолевого процесса и отражения объёма и качества проведенного хирургического лечения, предлагает использовать модель оценки индекса перитонеального карциноматоза (PCI) [101]. Данная модель удобна, легко воспроизводима, однако отражает результат уже состоявшейся операции и не предлагает критериев отбора для направления на операцию.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что оценка PCI лучевыми методами диагностики может быть важным фактором на этапе определения тактики лечения пациентов. По данным разных авторов PCI>20 [124], PCI >14 [151] или PCI>16 [89] самостоятельно или в сочетании с другими факторами является предиктором выполнения неоптимальной циторедуктивной операции.

Крупные исследования, а также мета-анализ имеющихся данных доказали важность внедрения диагностической лапароскопии в оценке резектабельности больных распространенным раком яичников [116, 153, 169, 170]. Однако отсутствие стандартизированного подхода к выполнению малоинвазивной диагностики является причиной низкой частоты

использования данного метода. В ряде исследований лапароскопия является обязательным этапом у всех пациентов с впервые диагностированным раком яичников при отсутствии противопоказаний к хирургическому вмешательству, в других работах диагностическая лапароскопия выполнялась только пациентам с большой степенью распространенности опухолевого процесса по данным предоперационного обследования.

В заключение следует отметить, что несмотря на высокую актуальность проблемы выбора тактики лечения у пациентов с распространенным раком яичников, не разработаны четкие алгоритмы принятия клинического решения о ведении данной категории больных, ввиду объективных противоречий о методах лечения, трудностей в диагностике и отсутствии достаточного количества исследований на однородных группах пациентов.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика включенных пациентов и дизайн исследования

В исследование включены 190 пациенток IIВ-IVВ стадией рака яичника, проходивших лечение в условиях онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с августа 2017 года по сентябрь 2020 года (таб.2, рис.1, 2, 3).

Критерии включения объектов в исследование – больные раком яичников IIВ-IV стадией по FIGO (2014), не получавшие ранее лечения по поводу выявленного заболевания.

Критерии не включения объектов в исследование

- больные с I-IIА стадией рака яичников по FIGO (2014)
- пациенты с пограничными, серозными low-grade, неэпителиальными опухолями яичника
- пациентки с перитонеальным карциноматозом, обусловленным наличием опухоли иных локализаций, кроме рака яичника, маточной трубы

Критерии исключения объектов из исследования – пациенты IIВ-IV стадией рака яичника, не прошедшие этап хирургического лечения.

Тип исследования - одноцентровое нерандомизированное ретроспективное, проспективное.

Все пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования подписали текст информированного согласия. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования (протокол заседания №14 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России от 17.10.2019).

Стадирование рака яичника осуществлялось согласно классификации Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO, 2014) и классификации злокачественных опухолей TNM (8 издание, 2017).

Всем пациентам на амбулаторном этапе проводилось обследование в объёме:

- Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием
- Компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным и пероральным контрастированием
- Колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия для исключения опухоли желудочно-кишечного тракта, как первичного источника карциноматоза и оценки инвазии опухоли малого таза в стенку ректосигмоидного отдела толстой кишки для планирования циторедуктивной операции
- Цистоскопия при подозрении на наличие инвазии мочевого пузыря
- Маммография или УЗИ молочных желез для исключения опухоли молочной железы, как первичного источника карциноматоза
- Анализ крови на уровень маркера СА-125
- Анализ крови на наличие мутации в генах BRCA1/ BRCA2
- Цитологическое исследование аспирата из полости матки и мазков с шейки матки

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Количество пациентов (%) N=190
Возраст		56,55 ±10,66
Стадия	IIВ	6 (3,2%)
	IIIА	2 (1,1%)
	IIIВ	5 (2,6%)
	IIIС	96 (50,5%)
	IVА	3 (1,6%)
	IVВ	78 (41,1%)
Гистологический тип	Серозная high-grade	178 (93,7%)
	Серозная low-grade	6 (3,2%)
	Муцинозная	1 (0,5%)
	Эндометриоидная	4 (2,1%)
	Светлоклеточная	1 (0,5%)
Тип циторедуктивной операции	Первичная	45 (23,7%)
	Интервальная	145 (76,3%)
Объём операции	Диагностическая операция	14 (8%)
	Стандартная (экстирпация матки с придатками, оментэктомия ± тазовая, парааортальная лимфаденэктомия)	48 (25%)
	Стандартная + перитонеумэктомия	63 (33%)
	Комбинированные (экстирпация матки с придатками, передняя резекция прямой кишки, перитонеумэктомия малого таза и брюшной полости, правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, аппендэктомия, резекция тонкой кишки, атипичная резекция печени, резекция капсулы печени, холецистэктомия, резекция диафрагмы, оментэктомия, спленэктомия, резекция поджелудочной железы)	65 (34%)
Исход операции по размеру остаточной опухоли	Полная (R0)	93 (48,9%)
	Оптимальная (R<1 см)	45 (23,7%)
	Неоптимальная (R>1см)	42 (22,1%)
	Только диагностическая лапароскопия	10 (5,3%)

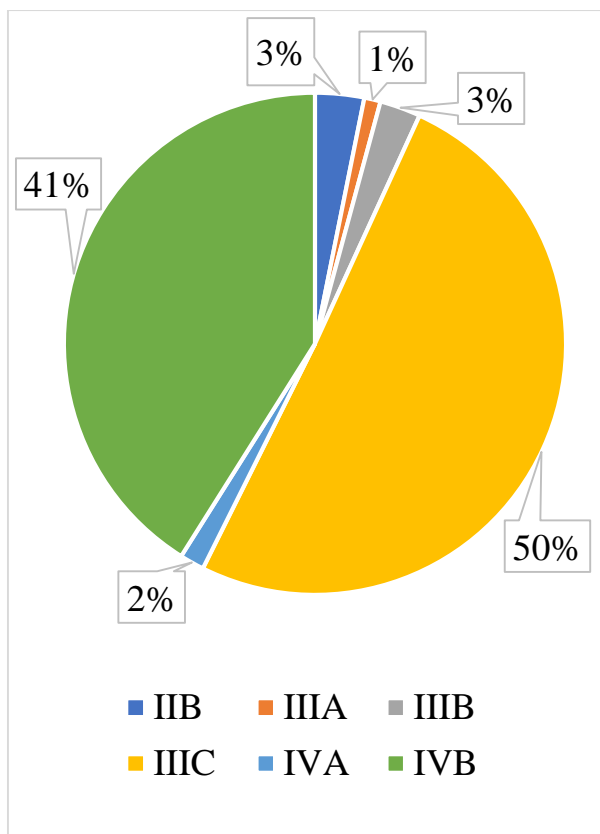


Рисунок 1. Распределение по стадиям среди пациенток с распространенным раком яичников

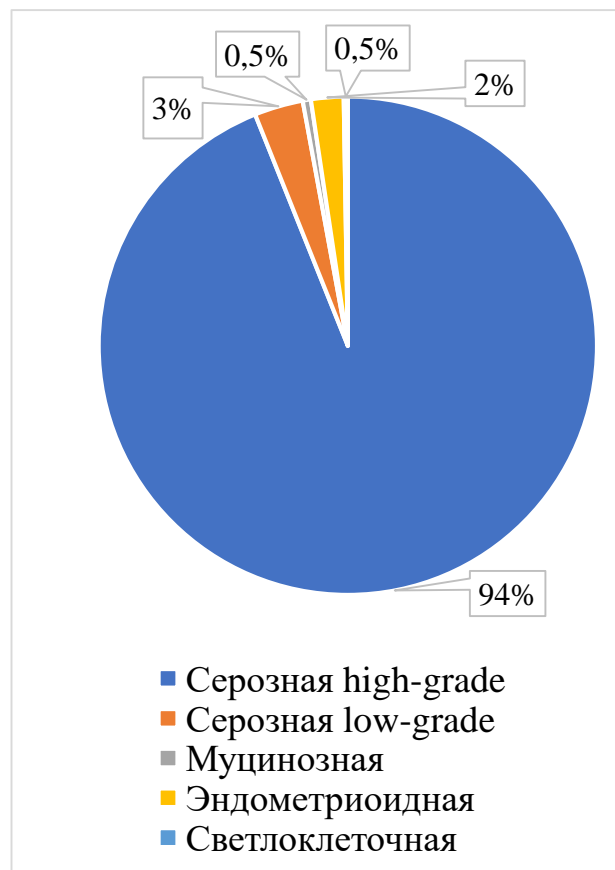


Рисунок 2. Распределение по гистологическому типу опухоли среди пациенток с распространенным раком яичников

Критерием отбора пациентов для выполнения хирургического этапа лечения было наличие удовлетворительного общего состояния, 0-1 баллов по шкале ECOG (таб.3), отсутствие противопоказаний к операции по тяжести соматической патологии при наличии допуска терапевта, допуск анестезиолога к хирургическому вмешательству с оценкой рисков анестезиологического пособия по шкале ASA (таб.4): к операции допускались пациенты с ASA 1-2 или ASA 3 только при ECOG 0.

Таблица 3. Оценка общего состояния больного с использованием шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Балл	Характеристика
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Таблица 4. Классификация физического статуса пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов)

Балл	Характеристика
1	нормальные здоровые пациенты
2	пациенты с умеренно выраженной системной патологией
3	пациенты с выраженной системной патологией, ограничением активности, но без потери трудоспособности
4	пациенты с выраженной системной патологией, потерей трудоспособности, требующие постоянного лечения
5	умирающие больные, которые без хирургической операции погибнут в ближайшие 24 часа

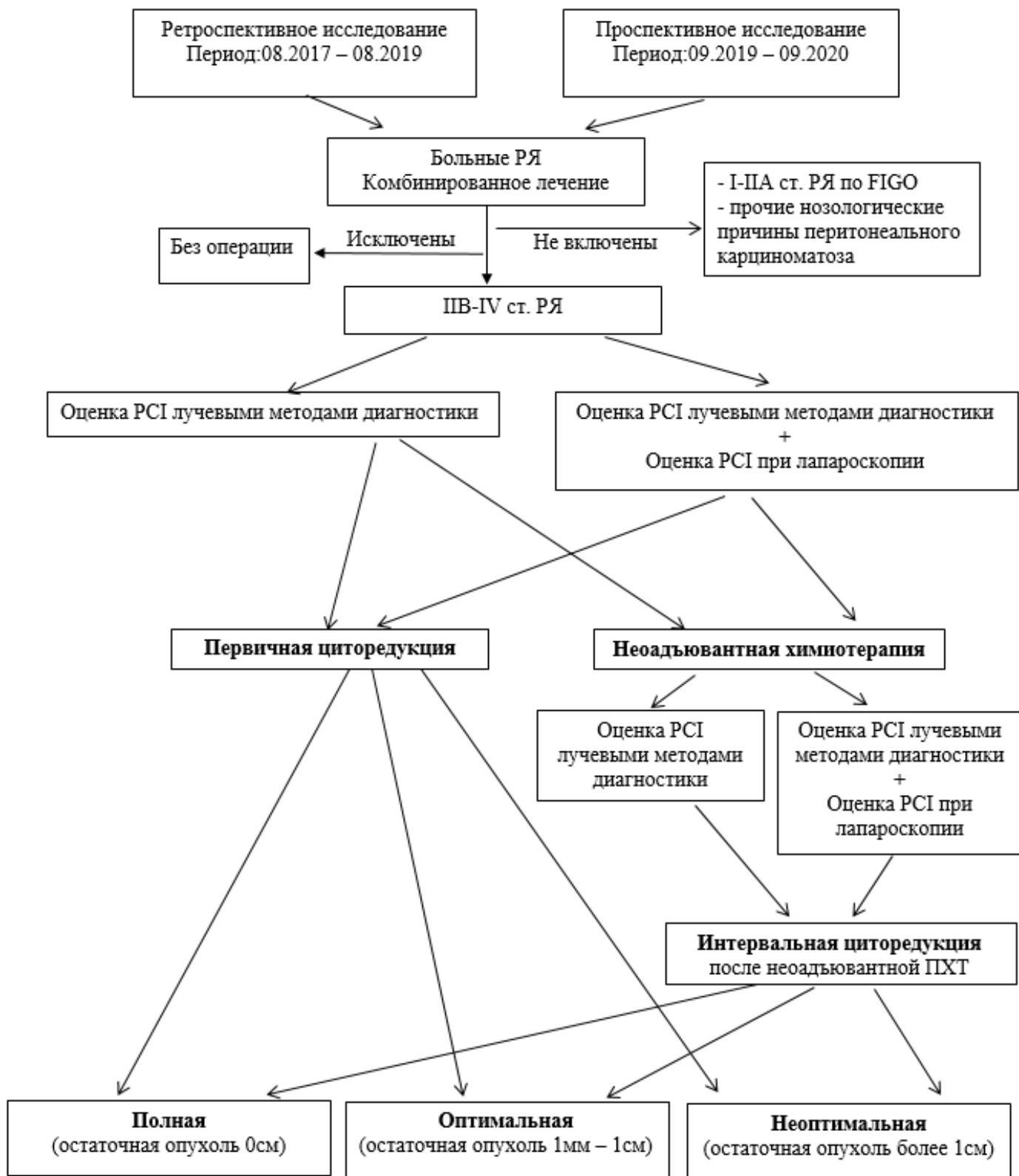


Рисунок 3. Дизайн исследования

В случае невозможности выполнения циторедуктивной операции на первом этапе, лечение начинали с неoadьювантной химиотерапии. Стандартом было проведение системного лекарственного противоопухолевого лечения по схеме Паклитаксел 175 мг/м² в 1 день, Карбоплатин AUC 5-7 в 1 день, цикл 21 день. Часть пациентов, при наличии мутации в генах BRCA 1/2, получали химиотерапию по схеме Митомицин С 10 мг/м², Цисплатин 100 мг/м² в 1 день, цикл 28 дней. Оценка влияния схем химиотерапии на результаты лечения в рамках данного исследования не проводилась, так как не входила в задачи исследования.

При достижении полного, частичного регресса или стабилизации опухолевого процесса по шкале RECIST 1.1 (табл.5) после проведения неoadьювантной химиотерапии, пациенты рассматривались как кандидаты для проведения интервальной циторедуктивной операции.

Таблица 5. Критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1

Степень ответа	Критерий
Полный ответ	Исчезновение всех целевых образований. Все патологические лимфатические узлы должны уменьшиться <10 мм по короткой оси в абсолютном значении.
Частичный ответ	Уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30 %, для сравнения берется первичное исследование
Прогрессирование	Увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20 %. Сумма наибольших размеров должна демонстрировать абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм. Достоверное появление нового опухолевого очага.
Стабилизация	Все прочие случаи

2.2. Оценка резектабельности на этапе планирования операции

Потенциально неудаляемыми очагами на этапе планирования операции считались:

- Паренхиматозные метастазы в печени или лёгких
- Поражение наддиафрагмальных лимфоузлов
- Поражение плевры
- Наличие очагов карциноматоза или лимфаденопатия в области воротной вены
- Поражение лимфоузлов парааортальной или паракавальной групп выше уровня почечных сосудов
- Поражение лимфоузлов парааортальной или паракавальной групп размерами более 2см, подрастающие к нижней полой вене и аорте
- Диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки, требующее резекции более 1,5 метров кишки
- Инфильтративные изменения в области корня брыжейки кишки
- Поражение малого сальника (печеночно-желудочной связки, печеночно-дуоденальной связки, печеночно-пищеводной связки, печеночно-диафрагмальной связки)
- Поражение диафрагмы вдоль аортального отверстия
- Поражение поджелудочной железы

2.3. Оценка индекса перитонеального карциноматоза (PCI)

На этапе планирования циторедуктивной операции проводилась оценка индекса карциноматоза методами лучевой диагностики, при диагностической лапароскопии и интраоперационно.

Таблица 6. Методика подсчёта индекса перитонеального карциноматоза (PCI)

	Зона	Отделы и органы брюшной полости
0	Центральная зона	- средний отдел брюшной полости - весь большой сальник - поперечно-ободочная кишка
1	Правое подреберье	- капсула правой доли печени - поверхность правой половины диафрагмы - правое подпеченочное пространство
2	Эпигастральная область	- левая доля печени - серповидная связка печени - малый сальник
3	Левое подреберье	- поверхность левой половины диафрагмы - хвост поджелудочной железы - желудок
4	Левый фланк	- нисходящая ободочная кишка - левый боковой канал
5	Левая подвздошная область	- левая стенка таза - сигмовидная кишка
6	Малый таз	- матка, яичники - маточные трубы - мочевого пузыря - Дугласово пространство - прямая кишка
7	Правая подвздошная область	- правая стенка таза - слепая кишка - аппендикс
8	Правый фланк	- восходящая ободочная кишка - правый боковой канал
9	Начальные отделы тощей кишки	- Начальные отделы тощей кишки
10	Дистальные отделы тощей кишки	- Дистальные отделы тощей кишки
11	Начальные отделы подвздошной кишки	- Начальные отделы подвздошной кишки
12	Дистальные отделы подвздошной кишки	- Дистальные отделы подвздошной кишки

Методика подсчёта индекса карциноматоза:

Брюшная полость делится на 13 зон (табл. 6). Каждой зоне, в зависимости от размера опухолевых очагов, присваивается определенное количество баллов (0 - нет опухоли, 1 - очаги до 5мм, 2 - очаги от 5мм до 5см, 3 – очаги более 5см или сливающиеся инвазивные инфильтраты) и индекс перитонеального карциноматоза (PCI) суммарно может быть равен от 0 до 39 баллов.

2.4. Оценка распространённости опухолевого процесса лучевыми методами диагностики

Магнитно-резонансная томография органов малого таза на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera 1.5T и GE Signa Excite HD 1.5T. Методика сканирования: получение T2 взвешенных изображений высокого разрешения и T1 взвешенных изображений с применением жироподавления и внутривенного контрастирования препаратом Гадовист или Магневист из расчёта 0,2мл на 1кг.

Компьютерная томография на компьютерном томографе Philips Brilliance 64 и Ingenuity Core 128. Методика сканирования: двухфазное сканирование с толщиной среза менее 2мм, артериальная фаза сканирования на 20 секунде, портальная фаза на 60 секунде, внутривенное введение контрастного препарата Ультравист или Омнипак со скоростью 3,5 мл в секунду, в среднем 1,5 мл контрастного вещества на килограмм. Обязательно выполняется позитивное контрастирование кишки приёмом перорального контрастного препарата.

Совместно с отделением лучевой диагностики разработан протокол описания исследования у пациента с распространённым раком яичников (рис.4, рис.5). В протоколе сканирования отражались: Поражение, структурные изменения яичников, размеры опухоли, их отношение к

соседним органам, наличие инвазии ректосигмоидного отдела толстой кишки, мочевого пузыря, илоцекального угла толстой кишки, стенок таза. При описании очагов карциноматоза отражается их наличие или отсутствие в поддиафрагмальных пространствах справа и слева, поражение малого сальника, капсулы печени, ворот печени, сальниковой сумки, наличие инфильтрации стенки или брыжейки тонкой и толстой кишки, наличие внутрипросветного компонента в полых органах, отмечается поражение брюшины правого и левого фланков, поражение большого сальника. Оценивается поражение тазовых и забрюшинных лимфоузлов ниже и выше уровня почечных сосудов, поражение наддиафрагмальных лимфоузлов. Отмечается наличие паренхиматозных метастазов, наличие и степень выраженности асцита, плеврального выпота и узловых образований по плевре. При описании очагов карциноматоза отмечаются их характер – отдельные узловые образования, стелющиеся инфильтраты, вовлечение близлежащих тканей в опухолевый процесс.

Для оценки индекса перитонеального карциноматоза брюшная полость и малый таз делятся на 13 зон. Каждой зоне, в зависимости от размера опухолевых очагов, присваивается определенное количество баллов, перечисленное ранее. При наличии инфильтративных изменений, вне зависимости от размера очага присваивается 3 балла.

При выполнении МРТ органов малого таза и КТ органов брюшной полости происходит наложение зон 7 и 8, 0 и 6, 4 и 5. При оценке окончательного индекса пересекающиеся зоны не суммируются, а учитывается наибольший балл в каждой наслаивающейся зоне.



ФИО: _____ Дата исследования: _____
Возраст: _____ Область исследования: ГРУДЬ, ЖИВОТ
Амбулаторная карта: _____ Эффективная доза: ____ мЗв
Номер исследования: _____

МЕТОДИКА: толщина среза менее 2 мм; питч 0,6-0,9; внутривенное болюсное (омнипак, 100мл) и пероральное контрастирование; сканирование в артериальную и портальную фазы.

ЦЕЛЬ: первичное исследование (оценка распространенности процесса)

ОПИСАНИЕ:

Очаговых и инфильтративных изменений в легких нет.
Трахея, крупные бронхи не изменены.
Дефекты контрастирования в легочных артериях не визуализируются.

Парастернальные лимфоузлы:
Наддиафрагмальные лимфоузлы:
Другие внутригрудные лимфоузлы не увеличены.
В плевральных полостях жидкость не определяется.
Подмышечные, подключичные лимфоузлы не увеличены.
Надключичные лимфоузлы:

Локализация карциноматозных узлов:

- Поддиафрагмальные пространства: справа да/нет; слева да/нет
- Малый сальник: да/нет; ворота печени: да/нет; сальниковая сумка: да/нет
- Спленальные связки: да/нет
- Тонкая кишка: внутрипросветные образования да/нет; инфильтрация стенки да/нет; брыжейка да/нет
- Толстая кишка: внутрипросветные образования да/нет; инфильтрация стенки да/нет; брыжейка да/нет
- Илеоцекальный угол: да/нет
- Pariетальная брюшина: правый фланк да/нет; левый фланк да/нет
- Большой сальник: да/нет

Для контроля выбраны следующие узлы:

Печень не увеличена, без очаговых изменений. Внутривенные протоки не расширены. Рентгеноконтрастных конкрементов в желчных путях не выявляется.

Селезенка не увеличена, без очаговых изменений.

Поджелудочная железа нормальных размеров, структура не изменена, контуры четкие.

Надпочечники не увеличены.

Почки обычной формы, размеров и положения. Паренхима почек не изменена. ЧЛС не расширены.

Забрюшинные лимфоузлы:

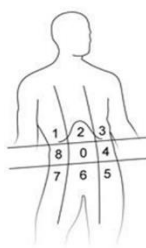
- Супраренальные –
- Инфраренальные -

Другие абдоминальные и тазовые лимфоузлы:

Асцита нет/Асцит- +/++/+++

Костных деструктивных изменений не выявлено.

Оценка индекса перитонеального карциноматоза (PCI):



0	Мезогастрий
1	Правое подреберье
2	Эпигастрий
3	Левое подреберье
4	Левый фланг
5	Левая подвздошная область
6	Таз
7	Правая подвздошная область
8	Правый фланг
9	Верхний отдел тощей кишки
10	Нижний отдел тощей кишки
11	Верхний отдел подвздошной кишки
12	Нижний отдел подвздошной кишки

Баллы	Поражение
0	Нет опухоли
1	Опухоль < 0,5 см
2	Опухоль 0,5-5,0 см
3	Опухоль >5,0 см



Зоны	Баллы
0	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
Сумма	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Рисунок 4. Протокол описания КТ органов грудной клетки и брюшной полости у пациентки с распространенным раком яичника, разработанный в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова



ФИО:
Возраст:
Амбулаторная карта: 534331
Номер исследования:

Дата исследования:
Область исследования:

Клинические данные:

На серии полученных МР-томограмм (с внутривенным контрастированием, Гадовист 8 мл) в трех плоскостях визуализированы органы малого таза.

Яичники: Левый яичник размерами 40x34 мм (ser.7 im.7), неоднородной кистозно-солидной структуры, кистозный компонент размерами 28x33 мм. Правый яичник также неоднородной структуры, преимущественно солидной, размерами 29x15 мм (ser.5 im.14). В постконтрастную фазу отмечается интенсивное гетерогенное накопление контрастного препарата солидным компонентом и стенками кист.

Асцит +++

Тип карциноматоза: узлов/инфильтративный

Локализация карциноматозных очагов:

- Дугласово пространство: множественные стелющиеся узлы размерами до 29x22 мм, тесно прилежат к передней стенке прямой кишки (без достоверных признаков инвазии)

- Пузырно-маточное пространство (включая тело матки, широкие связки): стелющиеся инфильтраты по брюшине с инвазией тела матки

- Брыжейка и стенки сигмовидной кишки: без видимых узлов

- Передняя брюшная стенка: множественные мелкие сливающиеся узлы до 20x7 мм

- Боковые каналы: с двух сторон мелкие узлы до 2-3 мм

- Большой сальник: поражен

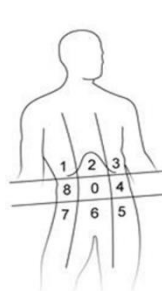
- Другие локализации, попавшие в зону сканирования (петли тонкой кишки, слепая кишка):

Лимфатические узлы: не изменены

Кости: не изменены

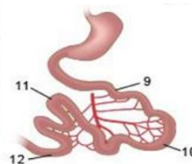
Матка в положении a.f.v., несколько деформирована и увеличена в размерах до 80x83x74 мм за счет множественных миоматозных узлов различной локализации размерами от 5x6 мм до 28x31 мм. Также отмечается неравномерное утолщение переходной зоны по задней стенке с наличием мелких кистозных включений. Шейка матки размерами 44x32 мм, в структуре кисты до 4 мм в диаметре. Стенки влагалища структурны.

Мочевой пузырь слабо наполнен, стенки не утолщены. Внутрипросветных образований не выявлено. Тазовые отделы мочеточников не расширены.



0	Мезогастрий
1	Правое подреберье
2	Эпигастрий
3	Левое подреберье
4	Левый фланг
5	Левая подвздошная область
6	Таз
7	Правая подвздошная область
8	Правый фланг
9	Верхний отдел тощей кишки
10	Нижний отдел тощей кишки
11	Верхний отдел подвздошной кишки
12	Нижний отдел подвздошной кишки

Баллы	Поражение
0	Нет опухоли
1	Опухоль < 0,5 см
2	Опухоль 0,5-5,0 см
3	Опухоль >5,0 см



Зоны	Баллы
0	3
1	---
2	---
3	---
4	1
5	3
6	3
7	3
8	1
9	---
10	----
11	----
12	----
Сумма	14

Заключение: МР-картина Ca ovarii. Асцит. Карциноматоз брюшины.
PCI = 14

Рисунок 5. Протокол описания МРТ органов малого таза у пациентки с распространенным раком яичника, разработанный в НМИЦ онкологии им.Н.Н. Петрова

2.5. Оценка распространённости опухолевого процесса при диагностической лапароскопии

Для оценки индекса перитонеального карциноматоза при выполнении хирургических вмешательств лапароскопическим доступом использовались: видеоэндоскопическая стойка (Karl Storz, Германия) видеокамера высокого разрешения, источник освещения, инсуффляции, системы подачи жидкости и аспирации, электрохирургический (Erbe, Германия) и ультразвуковой генераторы (Harmonic Ethicon, США), лапароскопические инструменты стандартной длины.

Учитывая высокую вероятность наличия спаечного процесса, обусловленного наличием очагов карциноматоза, лапароцентез осуществлялся иглой Вереша в точке Палмера (в левом подреберье на 1,5-2 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии) или выполнением минилапаротомии по Хассону по средней линии для установки 10 мм троакара для оптической системы. После инсуффляции углекислого газа до интраабдоминального давления 12-14 мм рт.ст. устанавливался дополнительный 5 мм троакар в надлобковой области по средней линии. Учитывая данные литературы и собственный накопленный опыт, не исключая вероятность развития порт-сайт метастазов в зоне установки троакаров у пациенток с распространенным карциноматозом брюшины, использовались одноразовые троакары с винтовой системой фиксации и не допускающие самопроизвольную десуффляцию нагнетаемого газа через троакарные порты. Доступ преимущественно осуществлялся по средней линии, что позволяло при формировании порт-сайт метастаза иссечь его во время выполнения лапаротомии при проведении циторедуктивной операции. При необходимости устанавливались дополнительные 5 мм порты, преимущественно в правой или левой подвздошной области, в последующем при хирургическом лечении проводилась дополнительная ревизия зон установки троакаров. Проводился осмотр брюшной полости и малого таза с оценкой поражения париетальной и

висцеральной брюшины, отмечалась локализация и размеры карциноматозных узлов, характер очагов карциноматоза (единичные узловые; сливающиеся милиарные; сливающиеся очаги, формирующие инфильтраты с окружающими тканями), оценка индекса карциноматоза (PCI), наличие неудалимых очагов. При отсутствии стандартных критериев неоперабельности (диффузный перитонеальный карциноматоз, инфильтрированная брыжейка и стенка кишки, поражение ворот печени) проводилась циторедуктивная операция. При наличии потенциально неудалимых очагов пациенты направлялись на проведение неоадьювантной химиотерапии.

2.6. Циторедуктивная операция. Непосредственные результаты

При выполнении лапаротомных операций: набор хирургических инструментов для выполнения онкогинекологических операций, электрохирургический (Covidien ValleyLab ForceTriad ESU Energy Platform, США) и ультразвуковой генераторы (Harmonic Ethicon, США).

Хирургический этап включал в себя следующие процедуры: срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобка с ревизией всех отделов брюшной полости, выполнение гистерэктомии, двусторонней аднексэктомии, оментэктомии и удаления всех видимых проявлений заболевания, включая удаление париетальной брюшины малого таза, боковых каналов, куполов диафрагмы, возможно с резекцией части диафрагмы через все слои, выполнение аппендэктомии, резекции толстой и тонкой кишки, спленэктомии, резекции мочевого пузыря, удаления капсулы с печени или резекции печени, холецистэктомии. Тазовые и парааортальные лимфоузлы удалялись в случае их метастатического поражения. Решение о необходимости выведения стомы основывалось на количестве выполненных резекций кишки, уровне резекции прямой кишки и на клинических особенностях пациента.

После выполнения циторедуктивной операции заполнялся

адаптированный протокол ESGO [83] с подсчётом индекса перитонеального карциноматоза.

Степень сложности хирургического вмешательства оценивалась в баллах по шкале SCS (surgical complexity score), предложенной Aletti G.D. с соавт. в 2007г [32]. Сложность хирургического вмешательства может быть низкой (SCS <3 баллов), средней (SCS 4-7 баллов) и высокой (SCS >8 баллов). Баллы выставляются за каждый этап операции (табл. 7):

Таблица 7. Методика оценки степени сложности хирургического вмешательства согласно классификации Aletti

Балл	Этап операции
1	гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией
	оментэктомия
	тазовая лимфаденэктомия
	парааортальная лимфаденэктомия
	перитонеумэктомия брюшной полости
	резекция тонкой кишки
2	резекция толстой кишки
	стриппинг/резекция диафрагмы
	спленэктомия
	резекция печени
3	резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки с формированием анастомоза.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась в соответствии с классификацией Clavien-Dindo [58]:

I – любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, не требующее хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательств. Данные отклонения корректируются жаропонижающими, анальгетиками, противорвотными препаратами,

электролитами и физиотерапией. Сюда же относятся лёгкие раневые инфекции, которые ведутся открытым способом.

II – необходимость в фармакологической коррекции препаратами, не входящими в I категорию классификации, а так же гемотрансфузии и парентеральное питание.

III – Необходимость хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательства

III-a -без наркоза

III-b – под наркозом

IV – Жизнеугрожающие осложнения, включая осложнения со стороны центральной нервной системы (кровоизлияние в мозг, ишемический инсульт, исключая транзиторные ишемические атаки, субарахноидальное кровоизлияние), требующие лечения в условиях отделения интенсивной терапии

IV-a – дисфункция одного органа (включая диализ)

IV-b – полиорганная недостаточность

V – смерть пациента

При оценке остаточной опухоли циторедуктивная операция считалась полной при отсутствии макроскопических признаков наличия остаточной опухоли после операции, оптимальной – при наличии остаточной опухоли, суммарно не превышающей 1 см и неоптимальной – при наличии остаточной опухоли, суммарно превышающей 1 см.

Проводилась оценка непосредственных результатов лечения (объём операции и полнота циторедукции, сложность хирургического вмешательства SCS, объём кровопотери, длительность операции, частота развития и тяжесть послеоперационных осложнений).

2.7. Оценка отдаленных результатов лечения

В качестве отдаленных результатов лечения оценивалась безрецидивная выживаемость в зависимости от влияния различных факторов. Дата рецидива заболевания определялась на основании данных лучевых методов диагностики. Данные по отдаленным результатам лечения больных получены из архивов историй болезни, из базы данных МИС «VistaMed». Прогрессирование заболевания оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1 (табл.5). Дату прогрессирования устанавливали на основании данных КТ и/или МРТ с внутривенным контрастированием, где регистрировалось появление новых очагов (измеряемых и/или неизмеряемых) или увеличение суммы наибольшего размера очагов более 20%. Проведена оценка факторов, оказывающих влияние на длительность безрецидивного периода выживаемости больных.

2.8. Статистическая обработка результатов исследования

Обработка данных выполнена с применением программы MS Office Excel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 10.0, StatSoft Inc. Для описания разных значений категориальных данных приведены абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений, анализ категориальных данных проводился с использованием таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). При проведении множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критериев Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Количественные переменные описаны через минимальное и максимальное значения, среднее значение и стандартное отклонение, или при помощи медианы, 25 и 75 квартилей (в случае распределения, отличного от

нормального).

Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использовался критерий ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна-Уитни (в случае 2-х групп) или Краскела-Уоллиса (в случае 3-х и более групп).

Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычислялся коэффициент корреляции Пирсона, оценивающий меру линейной связи между признаками, или коэффициент корреляции Спирмена.

Построение прогностических моделей проводилось методом бинарной логистической регрессии, качество полученных моделей оценивалось с помощью ROC-анализа.

Безрецидивная выживаемость оценивалась с помощью кривых Каплана-Майера, для сравнения выживаемости в группах применялся лог-ранговый критерий.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ непосредственных результатов хирургического лечения

Все пациенты, направленные на проведение циторедуктивной операции, имели удовлетворительное общее состояние, 0–1 баллов по классификации ECOG. Все пациенты, включенные в исследование, не имели противопоказаний к хирургическому лечению по сопутствующей патологии и в соответствии с анестезиологическими рисками, статус по классификации ASA II у 53% (101/190), ASA III у 47% (89/190).

Первичные циторедуктивные операции выполнены в 23,7% (45/190) случаев, в 76,3% (145/190) операция проводилась после неoadьювантной химиотерапии (рис.6, табл.8).



Рисунок 6. Типы циторедуктивной операций у пациенток с распространенным раком яичников

Таблица 8. Распределение пациентов в группах первичной и интервальной циторедуктивной операции

	Первичная циторедуктивная операция (N=45)	Интервальная циторедуктивная операция (N=145)	p-value
Возраст	55,2 ±9,9	56,9±10,1	0,38*
Уровень онкомаркера СА-125	353 (101; 895) min 9; max 6897	641 (293; 1900) min 40; max 9400	0,0009***
	Число больных (%)	Число больных (%)	
Стадия			
IIВ	5 (11%)	1 (0,7%)	0,003**
IIIА	2 (4,4%)	0	0,06**
IIIВ	5 (11%)	0	0,0006**
IIIС	25 (55,6%)	71 (49%)	0,44**
IVА	1 (2%)	2 (1,4%)	0,56**
IVВ	7 (15,6%)	71 (49%)	0,00005**
Гистологический тип			
серозная high-grade	39 (86,7%)	139 (95,8%)	0,07**
серозная low-grade	2 (4,4%)	4 (2,8%)	
муцинозная	1 (2,2%)	0	
эндометриоидная	3 (6,7%)	1 (0,7%)	
светлоклеточная	0	1 (0,7%)	
Асцит	5 (11%)	51 (35,2%)	0,001**
Плеврит	1 (2%)	29 (20%)	0,002**
Метастазы в регионарных лимфоузлах	11 (24,4%)	46 (31,7%)	0,35**
Мутация в гене BRCA1/2	8 (17,8%)	28 (19,3%)	0,82**

Примечания к таблице 8: *t-тест Стьюдента, **Критерий Фишера, ***Критерий Манна-Уитни

Цель хирургического вмешательства – выполнение полной или оптимальной циторедукции, достигнута в 72,6% случаев (48,9% (93/190) и 23,7% (45/190) соответственно). Неоптимальные операции с остаточной опухолью более 1см проведены в 22% (42/190) случаев в связи с недооценкой степени распространения, 5% (10/190) остановились на этапе диагностической лапароскопии (рис. 7).

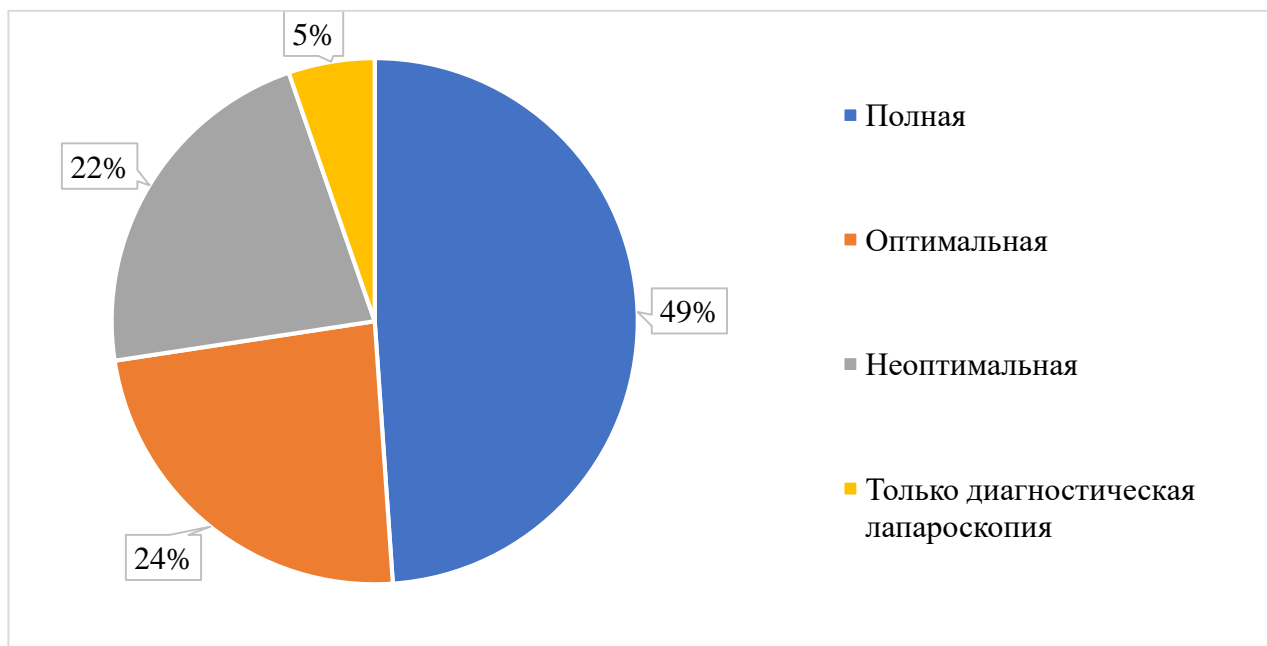


Рисунок 7. Распределение проведенных операций по размеру остаточной опухоли у пациенток с распространенным раком яичников

Распределение по индексу хирургической сложности среди 45 первичных циторедуктивных операций было представлено следующим образом: у 12 (26,7%) - низкий индекс хирургической сложности, у 22 (48,9%) – средняя сложность хирургического вмешательства, у 11 (22,4%) – высокая. Индекс хирургической сложности среди 145 интервальных циторедуктивных операций был представлен у 76 (52,4%) низким SCS, у 53 (36,6%) – средним и у 16 (11%) – высоким (табл. 9, рис.8). Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства в группах первичных и интервальных циторедуктивных операций значительно различался ($p=0,005$, критерий Хи-квадрат).

Таблица 9. Уровни сложности проведенного хирургического вмешательства по классификации Aletti в группах первичных и интервальных циторедуктивных операций

Индекс хирургической сложности Aletti (SCS Aletti)	Первичные циторедукции (N=45)	Интервальные циторедукции (N=145)	p - value
Низкий (<3 баллов) (N= 88)	12 (26,67%)	76 (52,41%)	0,005
Средний (4-7 баллов) (N=75)	22 (48,89%)	53 (36,55%)	
Высокий (SCS >8 баллов) (N=27)	11 (24,44%)	16 (11,03%)	

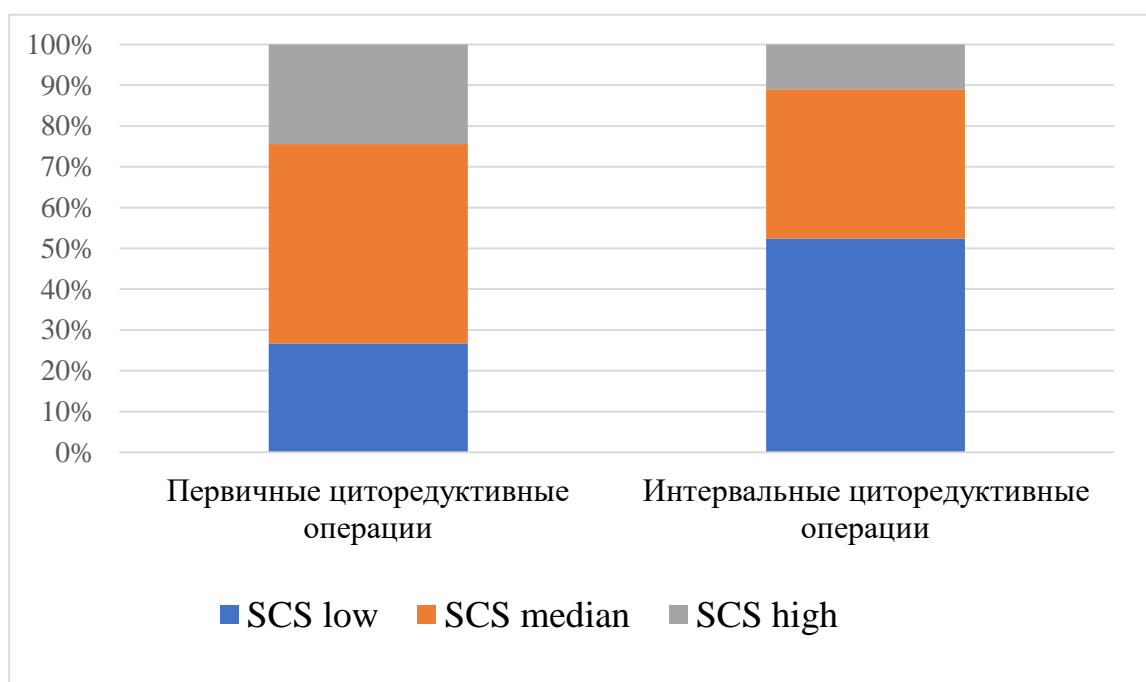


Рисунок 8. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства при проведении первичной и интервальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя сложность хирургического вмешательства (4-7 баллов), SCS high - высокая сложность хирургического вмешательства (>8 баллов).

В группе низкого индекса хирургической сложности (N=88) 12 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 76 пациентам - интервальная операция. В данной группе зафиксировано 4 осложнения: 1/12(8%) – в группе первичных операций, 3/76 (4%) - в группе интервальных, таким образом, при низкой сложности хирургического вмешательства частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p=0,45$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группе с низким индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 2 пациентов - осложнения II степени тяжести (анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; динамическая кишечная непроходимость, разрешившаяся на фоне консервативной терапии), у 1 пациентки – осложнение III степени (механическая кишечная непроходимость, потребовавшая хирургического вмешательства), у 1 пациентки из группы первичной циторедукции развилось осложнение V степени (острое нарушение мозгового кровообращения, смерть в раннем послеоперационном периоде). Сравнение тяжести осложнений в группах первичных и интервальных операций не проводилось из-за малого числа осложнений в группах (1 и 3 осложнения соответственно).

В группе среднего индекса хирургической сложности (N=75) 22 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 53 пациентам - интервальная операция. В данной группе зафиксировано 11 осложнений: 5/22 (23%) – в группе первичных операций и 6/53 (11%) в группе интервальных, таким образом, при средней сложности хирургического вмешательства частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p=0,28$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группе с средним индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 6 пациентов - осложнения I степени тяжести (нагноение послеоперационной раны), у 4

пациентов - осложнения II степени тяжести (гематомы; анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; динамическая кишечная непроходимость, разрешившаяся на фоне консервативной терапии; тромбоэмболия мелких ветвей лёгочных артерий), у 1 пациентки отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства). Анализ тяжести осложнений по Clavien-Dindo в группах первичных и интервальных операций при средней тяжести вмешательства показал, что группы значимо не различались ($p=0,12$, критерий Манна-Уитни).

В группе высокого индекса хирургической сложности ($N=27$) 11 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 16 пациентам - интервальная операция. В данной группе среди 27 пациентов было зафиксировано 17 осложнений: 7/11 (63%) – в группе первичных и 10/16 (63%) в группе интервальных операций, таким образом при высоком индексе хирургической сложности частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p=1,0$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группе с высоким индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 6 пациентов - осложнения I степени тяжести (нагноение послеоперационной раны), у 7 пациентов - осложнения II степени тяжести (гематомы; анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; тромбоэмболия мелких ветвей лёгочных артерий; послеоперационный парапанкреатит), у 2 пациенток отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства и кровотечение из язвы гастроэнтероанастомоза, требующее эндоскопического гемостаза), у 2 пациенток - осложнения IV степени (сепсис). Анализ тяжести осложнений по Clavien-Dindo в группах первичных и интервальных операций при высокой тяжести вмешательства показал, что группы значимо не различались ($p=0,24$, критерий Манна-Уитни).

Частота развития послеоперационных осложнений значимо зависела от

индекса хирургической сложности ($p < 0,001$, точный критерий Фишера), (рис. 9, 10).

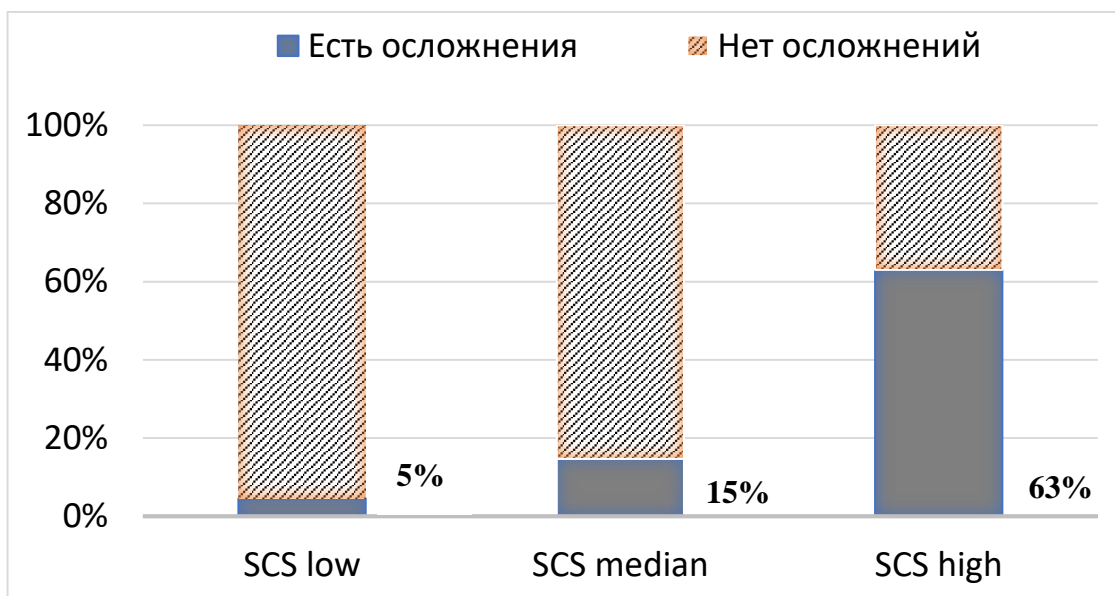


Рисунок 9. Частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от индекса хирургической сложности Aletti

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя сложность хирургического вмешательства (4-7 баллов), SCS high - высокая сложность хирургического вмешательства (>8 баллов).

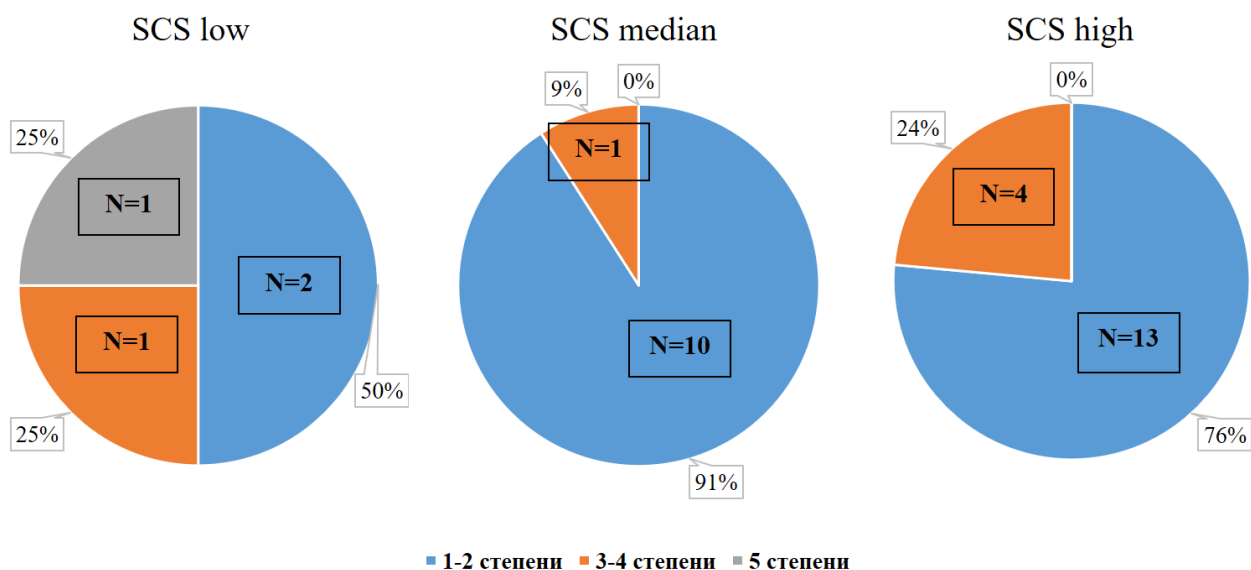


Рисунок 10. Степень тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группах низкой, средней и высокой хирургической сложности.

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя сложность хирургического вмешательства (4-7 баллов), SCS high - высокая сложность хирургического вмешательства (>8 баллов).

При интраоперационной оценке индекса перитонеального карциноматоза (PCI) в представленной выборке, значения варьировали в пределах от 0 до 35 баллов, медианное значение составляло 4 (2;11) балла.

Индекс хирургической сложности Aletti среди проведённых операций менялся от 0 до 16 баллов, медианное значение составило 4 (2;6) баллов.

При оценке выполненных объёмов хирургического вмешательства и сопоставлении их со значениями PCI установлено, что индекс хирургической сложности зависел от степени диссеминации опухолевого процесса ($p=0,0013$, критерий Краскела-Уоллиса). В группе низкой хирургической сложности Aletti (SCS Aletti) медианное значение PCI составляло 3 (1;16), в группе средней хирургической сложности – 4(2;6), а в группе высокой сложности – 11 (6;15) баллов.

Среди полных и оптимальных циторедуктивных операций распределение по уровню сложности в зависимости от PCI представлено следующим образом: при сумме баллов от 0 до 5 хирургические вмешательства низкой сложности выполнены в 46,5% случаев (46/99), средней – 48,5% (48/99), высокой – 5% (5/99); при PCI 6-10 баллов низкая сложность отмечена в 4% (1/23), средней – 70% (16/23), высокой – 26% (6/23); при PCI 11-15 баллов не было ни одного вмешательства низкой сложности, 18% (2/11) средней сложности и 82% (9/11) высокой; при PCI 16-20 баллов выполнялись только операции высокой сложности по классификации Aletti – 100% (5/5); при сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной операции (рис. 11).

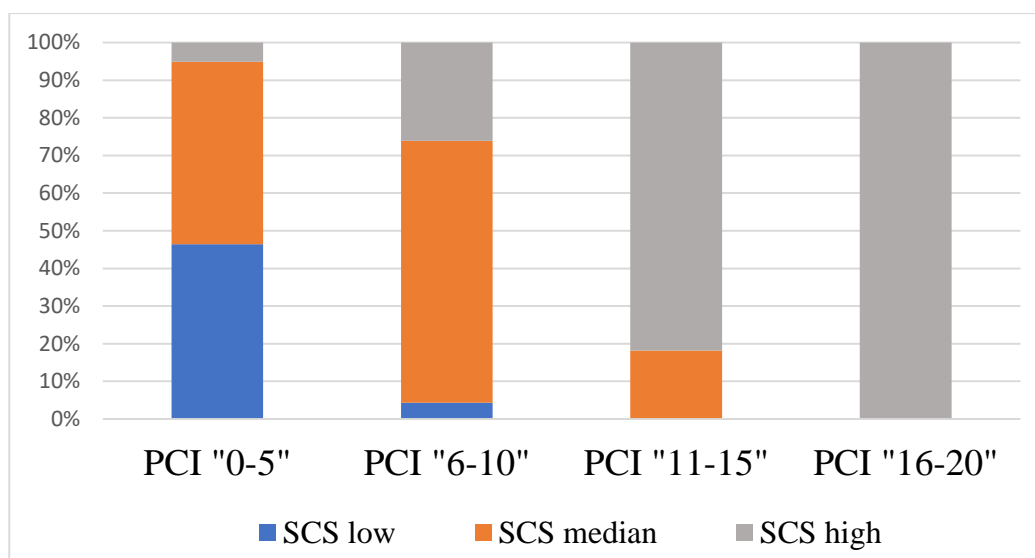


Рисунок 11. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя сложность хирургического вмешательства (4-7 баллов), SCS high - высокая сложность хирургического вмешательства (>8 баллов).

Среди всех прооперированных пациентов частота выполнения резекций кишки составила 27% (51/190). В группе с низкой SCS необходимость резекции кишки и формирования анастомоза возникла в 1% случаев (1/88). В группе средней SCS 35% (26/75) операций завершились формированием одного анастомоза, 1% (1/75) формированием двух анастомозов, необходимость формирования стомы в группе средней SCS возникла в 3% случаев. В группе высокой SCS частота резекции различных отделов кишки составила 85% (23/27): 44% (12/27) с формированием одного анастомоза, 41% (11/27) с формированием двух анастомозов. Стома в данной группе формировалась в 22% (6/27) случаев. Группа высокой, средней и низкой сложности хирургического вмешательства значительно отличались по частоте необходимости выполнения резекций кишки ($p < 0,0001$).

Длительность операции во всей выборке варьировала от 35 до 460 минут, медианное значение составляло 180 (120; 300) минут. Длительность операции в группе низкой хирургической сложности составила 130 (100; 180)

минут, в группе средней – 220 (180; 260) минут, в группе высокой – 320 (240; 410) минут. Группы значимо различались по длительности операции ($p < 0,0001$, критерий Краскела-Уоллиса).

Объем кровопотери во всей выборке варьировал от 50 до 1800 мл, медианное значение составляло 200 (150;400) мл. Кровопотеря в группе низкой хирургической сложности составила 150 (65;200) мл, в группе средней – 300 (200;400) мл, в группе высокой – 750 (350;1000) мл. Группы значимо различались по объему кровопотери ($p < 0,0001$, критерий Краскела-Уоллиса). Показания к интраоперационной гемотрансфузии возникли у 16% пациентов при объёме кровопотери от 500 до 1800 мл, медиана 800 (500;1000) мл.

При сравнении длительность госпитализации в зависимости от сложности хирургического вмешательства значимое отличие от других групп выявлено в группе высокой хирургической сложности ($p < 0,0001$, критерий Краскела-Уоллиса). При низкой сложности операции длительность госпитализации составила 14,5 (11;18,5) дней, в группе средней сложности – 15 (13;19) дней, в группе высокой сложности – 21 (17;31) дней.

3.2. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения.

Нами были проанализированы данные о безрецидивной выживаемости в зависимости от влияния различных факторов.

Максимальное время наблюдения составило 47 месяцев, минимальное – 0 месяцев, медианное время наблюдения составляло 8 (4;15) месяцев.

За все время наблюдения данные о наличии или отсутствии рецидива получены у 185/190 пациентов, рецидив зафиксирован у 123 (66,5%) пациентов.

Медиана безрецидивной выживаемости во всей выборке в целом составляла 9,55 (4;20) месяцев, кривая выживаемости представлена ниже (рис.12):

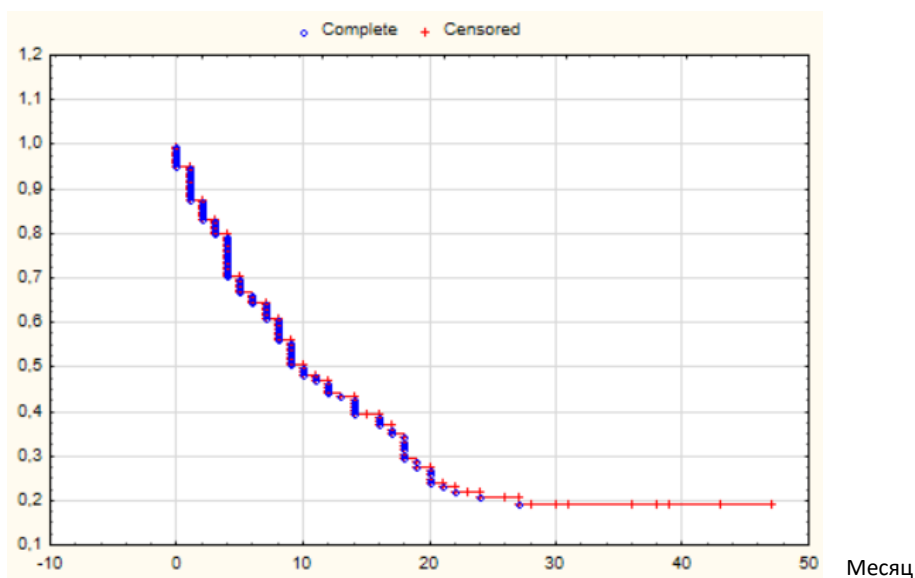


Рисунок 12. Безрецидивная выживаемость пациентов с распространенным раком яичников, включенных в исследование

Показатели безрецидивной выживаемости при выполнении первичных и интервальных операций значительно различались ($p < 0,0001$, лог-ранговый критерий). Медиана безрецидивной выживаемости в группе первичных операций составила 20 месяцев, в группе интервальной операции – 7 месяцев (рис.13).

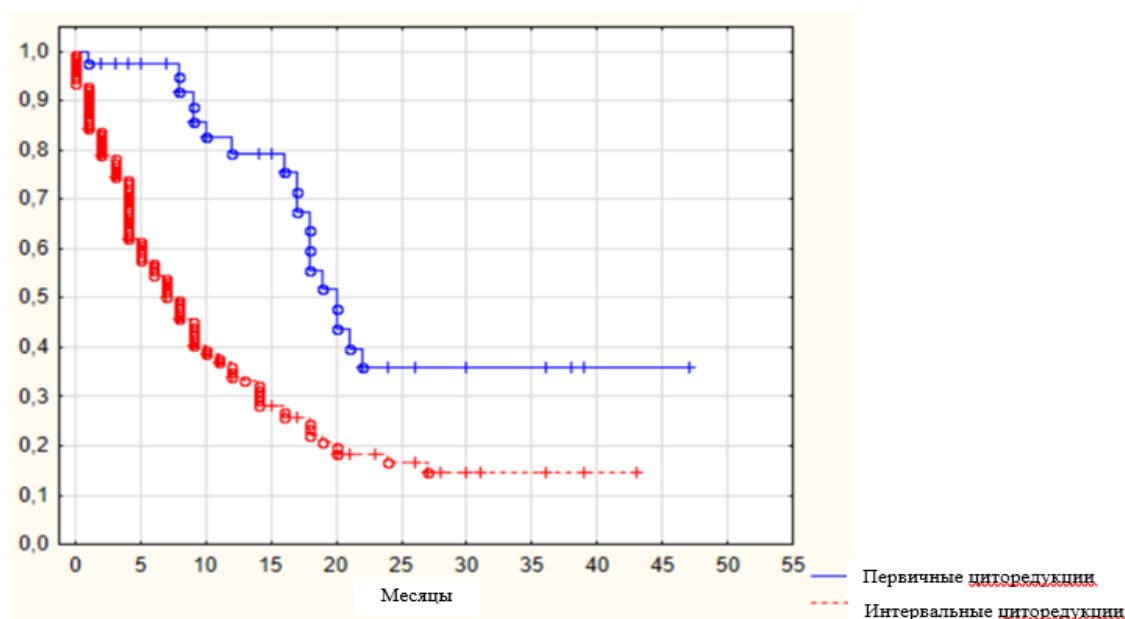


Рисунок 13. Сравнение безрецидивной выживаемости в группе первичных и интервальных циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичника.

При сравнении безрецидивной выживаемости в зависимости от размера остаточной опухоли установлено, что группы значимо различаются ($p < 0,0001$, критерий Хи-квадрат), (таб. 10, рис.14).

Таблица 10. Безрецидивная выживаемость в зависимости от размера остаточной опухоли

Классификация циторедуктивных операций по размеру остаточной опухоли	Количество пациентов (N=190)	%	Медиана безрецидивной выживаемости (месяцы)
Полная	93	49	18 (9,28; -)
Оптимальная	45	24	9 (4; 17,48)
Неоптимальная	42	22	1,5 (1; 7,25)
Только диагностическая лапароскопия	10	5	2 (1,5; 4,125)



Рисунок 14. Безрецидивная выживаемость в зависимости от размера остаточной опухоли

При попарном сравнении групп (лог-ранговый критерий) установлено, что показатели безрецидивной выживаемости в группах полных и оптимальных циторедукций значимо отличались в сравнении с

неоптимальными ($p < 0,00001$). При сравнении группы пациентов, которым выполнены неоптимальные циторедуктивные операции и группы, в которой выполнена неоптимальная операция в объёме диагностической лапароскопии, значимых различий в безрецидивной выживаемости не выявлено ($p = 0,63$).

Среди всех пациентов, включенных в исследование, неоадьювантную химиотерапию получали 145/190 (76%) пациентов. (рис.15)

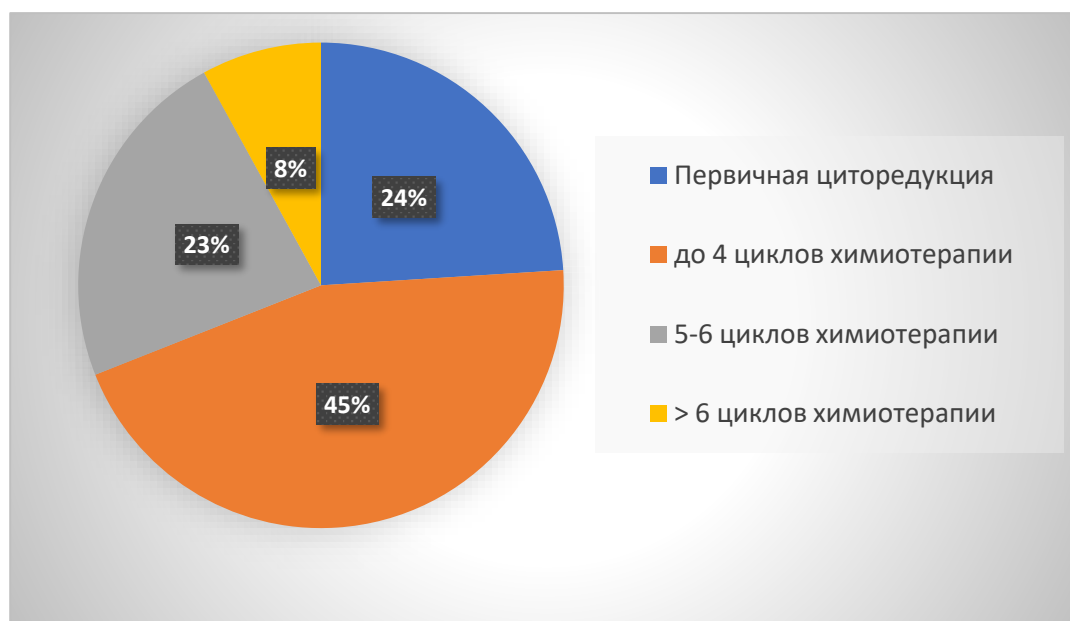


Рисунок 15. Распределение среди пациенток с распространенным раком яичников в зависимости от тактики первичного лечения

С целью оценить влияние количества циклов неоадьювантной химиотерапии на показатели безрецидивной выживаемости нами были проанализированы данные пациенток, которым выполнены интервальные циторедуктивные операции в полном и оптимальном объёме (таб.11, рис 16). Из анализа были исключены пациентки с неоптимальными вмешательствами, так как ранее было показано, что размер остаточной опухоли оказывает значимое влияние на показатели выживаемости.

Таблица 12. Безрецидивная выживаемость пациенток с распространенным раком яичников. в зависимости от количества циклов неoadьювантной химиотерапии

Количество циклов неoadьювантной химиотерапии	Количество пациентов	%	Медиана безрецидивной выживаемости, месяцы
3-4	63	65	14 (6; -)
5-6	26	27	9 (4;16,25)
>6	8	8	5 (4;9)

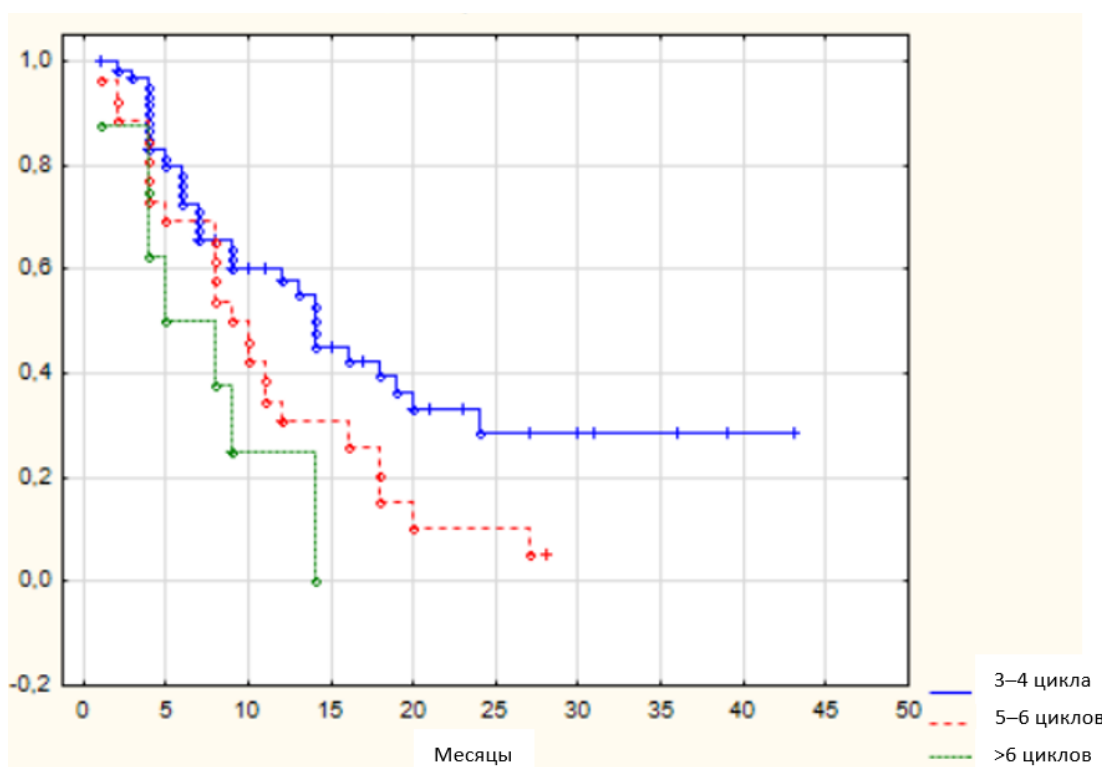


Рисунок 16. Безрецидивная выживаемость пациенток с распространенным раком яичников в зависимости от количества циклов неoadьювантной химиотерапии

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от количества циклов неoadьювантной химиотерапии установлено, что значимых различий между тремя группами не обнаружено ($p=0,056$), однако при попарном сравнении отмечено, что группа с 3–4 циклами химиотерапии значимо отличается от групп с большим количеством циклов ($p=0,028$ и $p=0,043$ соответственно, лог-ранговый критерий).

Для сравнения показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии из-за малочисленности некоторых групп (табл.12) оценка проводилась в 3 объединенных подгруппах: IIВ-IIIВ стадии, IIIС стадия, IVА-IVВ стадии (табл.13).

Таблица 12. Распределение по стадиям среди пациенток с распространенным раком яичников, включенных в исследование

Стадия:	Количество пациентов	%
IIВ	6	3
IIIА	2	1
IIIВ	5	2
IIIС	96	50
IVА	3	2
IVВ	78	41

Таблица 13. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии

Стадия	Количество пациентов	%	Медиана безрецидивной выживаемости, месяцы
IIВ-IIIВ	13	7	недостаточно рецидивов (3 случая) для построения оценки
IIIС	96	50	13,1 (5; 23,73)
IVА-IVВ	81	43	6,06 (2; 14,83)

При оценке показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии установлено, что группы все три группы значимо различались ($p < 0,0001$, критерий Хи-квадрат), (рис.17).

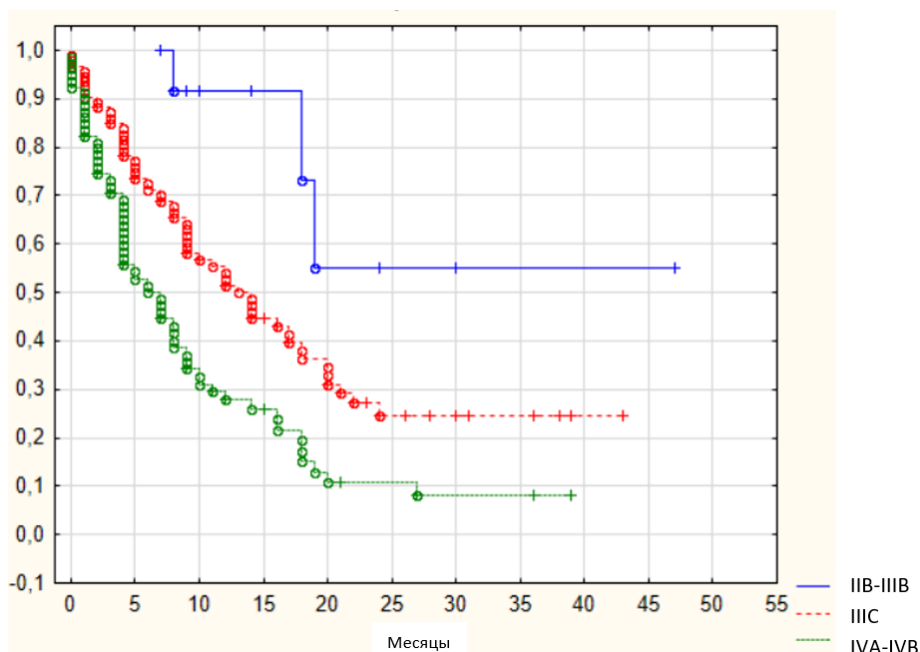


Рисунок 17. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии среди пациенток с распространенным раком яичников

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза установлено, что значимо отличалась от остальных, группа с PCI более 20 баллов ($p < 0,0001$, критерий Хи-квадрат) остальные группы между собой значимо не различались ($p > 0,05$), (табл.14, рис.18).

Таблица 14. Безрецидивная выживаемость в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза

PCI (баллы)	Количество пациентов	%	Медиана безрецидивной выживаемости, месяцы
0-5	108	56,8	14 (6,99; 26,14)
5-10	29	15,2	10,25 (4; 19,5)
11-15	21	11	5,16 (3,23; 15,59)
16-20	17	9	6,6 (1; 12,6)
>20	15	8	1 (0; 2)

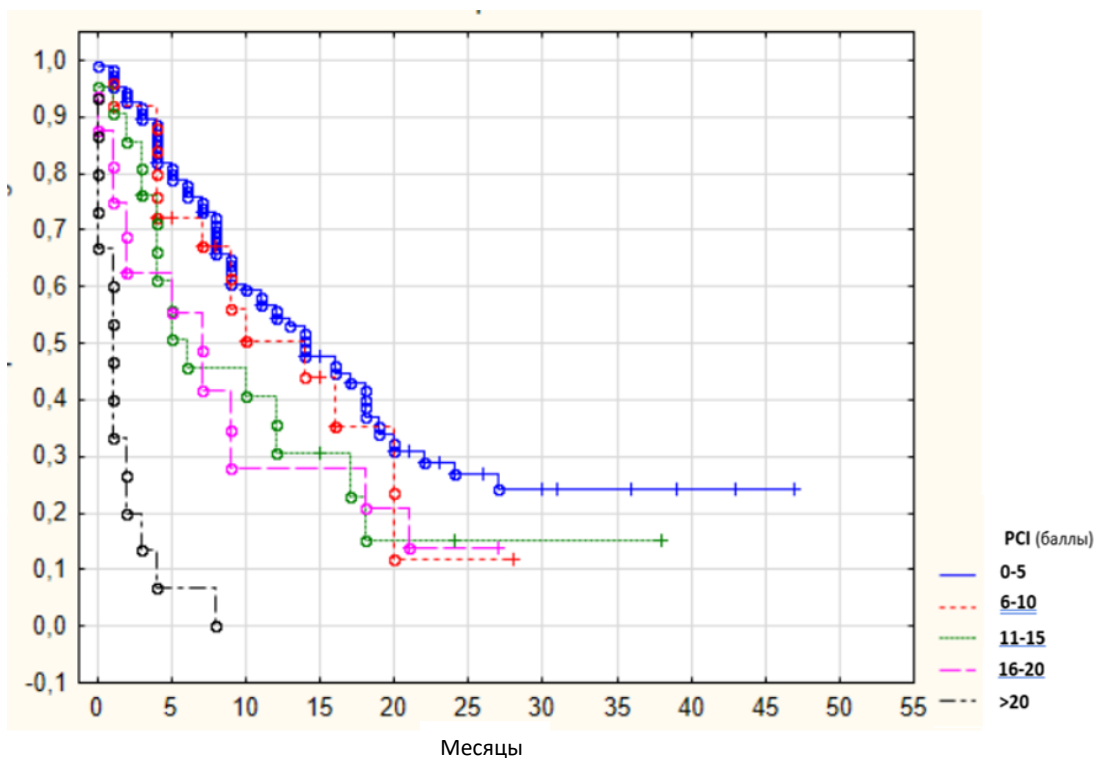


Рисунок 18. Безрецидивная выживаемости в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников

3.3. Анализ причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций

Среди 52 операций с остаточной опухолью более 1 см, основными причинами неоптимальных вмешательств были (рис.19): диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки – 73% (38/52), поражение гепатодуоденальной зоны – 9% (5/52), остальные поражения, такие как неудалимые конгломераты парааортальных и внутригрудных лимфоузлов, прорастание поджелудочной железы, поражение плевры, метастазы в лёгком, суммарно составили 16% (9/52).

Поражение наддиафрагмальных лимфоузлов, плевры, наличие паренхиматозных метастазов не оценивалось интраоперационно и наличие данных поражений, как причина неоптимальных операций, устанавливалось по результатам контрольного обследования при их характеристиках, соответствующих метастатическому поражению и размерах более 1 см.

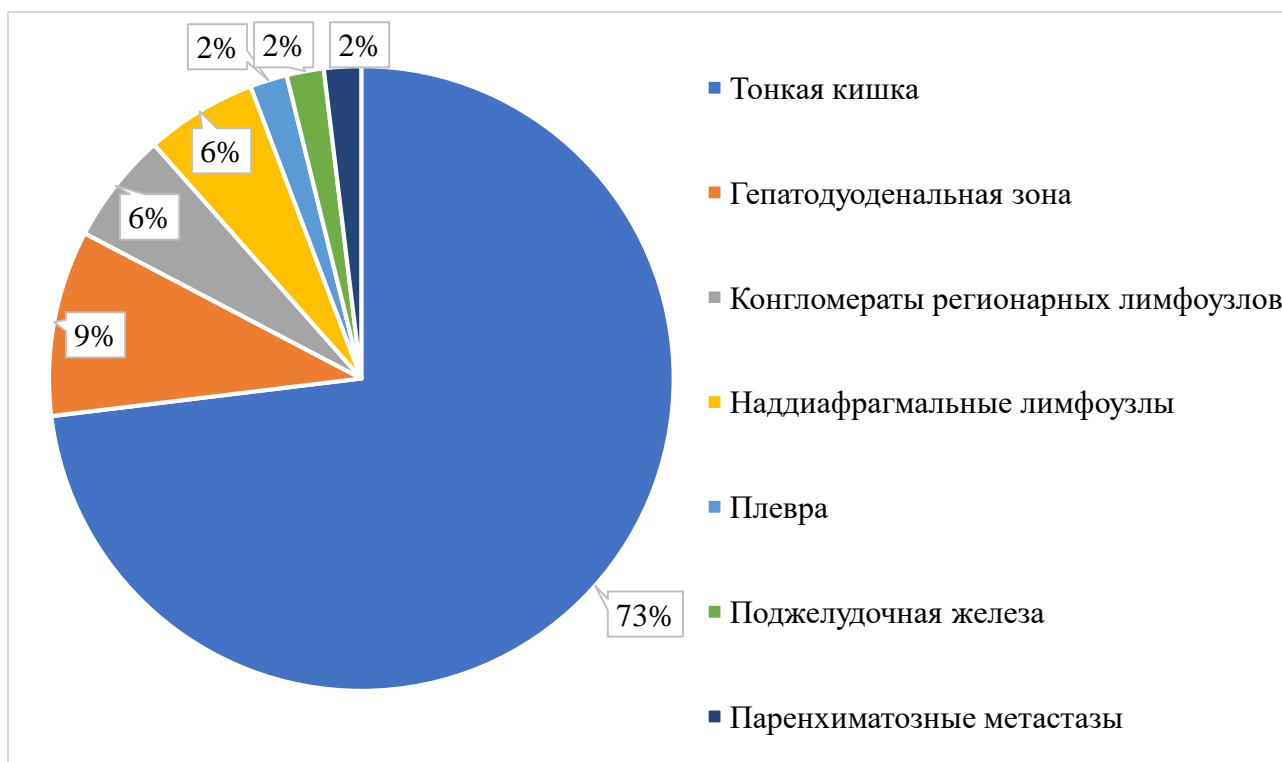


Рисунок 19. Основные причины выполнения неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников

Индекс перитонеального карциноматоза не всегда был ориентиром для оценки исхода циторедуктивной операции.

В подгруппе неоптимальных операций по причине поражения тонкой кишки PCI варьировал в пределах от 5 до 35 баллов, медианное значение составило 19,5 (15;23).

В подгруппе неоптимальных операций по причине поражения гепатодуоденальной зоны PCI варьировал в пределах от 3 до 18 баллов, медианное значение составило 11,5 (8;15).

В подгруппе неоптимальных по другим причинам PCI варьировал в пределах от 0 до 6, медианное значение - 2,5 балла. Подгруппы по этому показателю значимо различались, $p < 0,0001$ (критерий Краскела-Уоллиса), (рис.20).

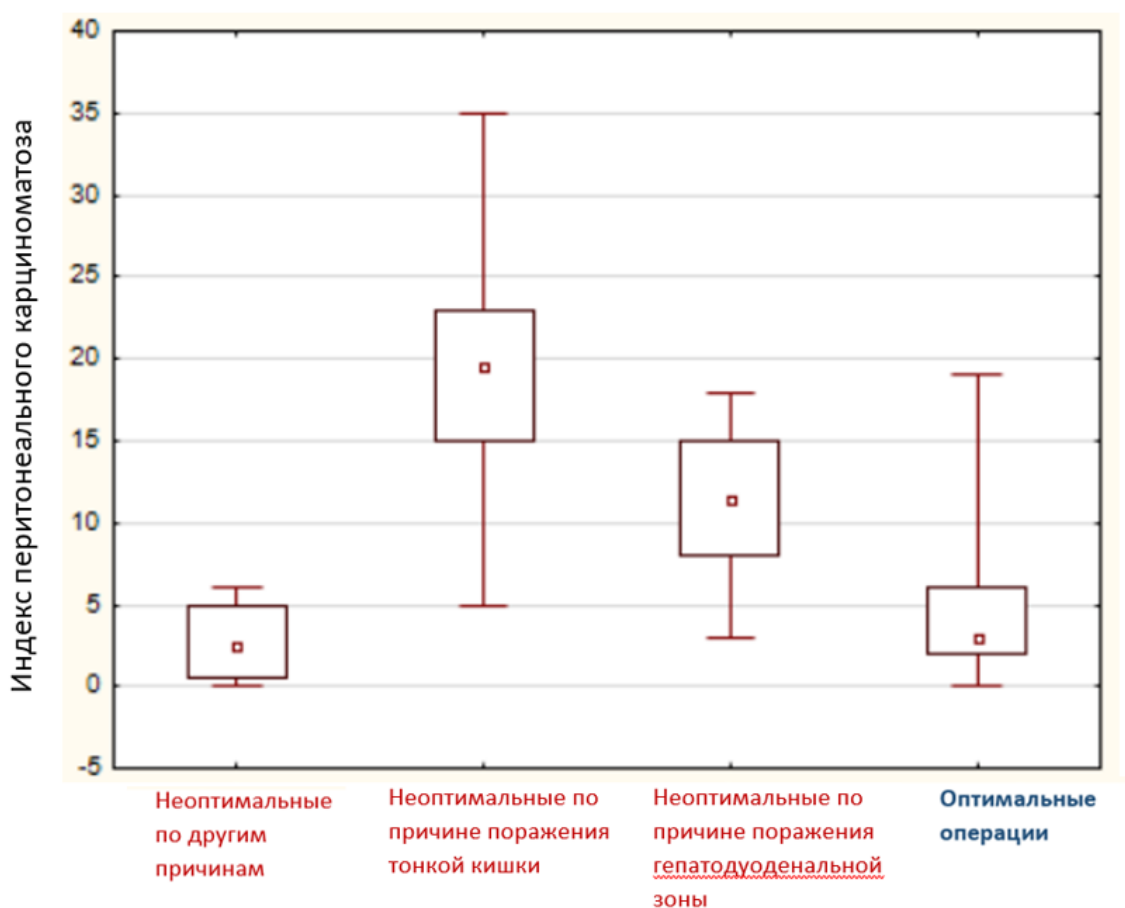


Рисунок 20. Распределение по PCI в группах оптимальных и неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников

Для оценки влияния различных факторов на вероятность выполнения неоптимальной циторедуктивной операции варианты результатов операции были определены, как оптимальная циторедукция, включающая группы операций без макроскопически определяемой остаточной опухоли и с остаточной опухолью, не превышающей 1 см, и неоптимальная циторедукция, включающая группы операций с остаточной опухолью более 1 см и диагностические лапароскопии без циторедуктивного вмешательства (таб. 15).

Таблица 15. Факторы, влияющие на исход циторедуктивной операции

Фактор	Наличие фактора «+» - есть, «-» - нет	Оптимальные циторедукции Абс. (%)	Неоптимальные циторедукции Абс. (%)	P-value
Асцит	+	30 (21,7)	26 (50)	<0,0001
	-	108 (78,3)	26 (50)	
Плеврит	+	17 (12,3)	13 (25)	0,033
	-	121 (87,7)	39 (75)	
Онкомаркер СА-125	До 500 Ед/мл	65 (52,4)	18 (43,9)	0,593
	500–1000 Ед/мл	23 (18,5)	10 (24,4)	
	>1000 Ед/мл	36 (29)	13 (31,7)	
Поражение гепатодуоденальной зоны	+	2 (1,4)	13 (25)	<0,0001
	-	136 (98,6)	39 (75)	
Поражение тонкой кишки	+	0	38 (73,1)	<0,0001
	-	138 (100)	14 (26,9%)	
Поражение поджелудочной железы	+	0	2 (3,8)	0,074
	-	138 (100)	50 (96,2)	
Диффузный карциноматоз	+	0	18 (34,6)	0,001
	-	138 (100)	34 (65,4)	
Поражение наддиафрагмальных лимфоузлов	+	0	3	0,020
	-	138 (100)	49 (94,2)	
Поражение регионарных лимфоузлов	+	16 (11,6)	16 (30,8)	0,004
	-	122 (88,4)	36 (69,2)	
Поражение плевры	+	1 (0,7)	3 (5,8)	0,063
	-	137 (99,3)	49 (94,2)	
Паренхиматозные метастазы	+	0	1 (1,9)	0,274
	-	138 (100)	51 (98,1)	
Стадия	IIВ-IIIВ	13 (9,4)	0	0,008
	IIIС	74 (53,6)	22 (42,3)	
	IVА-IVВ	51 (37)	30 (57,7)	

Обнаружена значимая взаимосвязь между вероятностью выполнения неоптимальной операции и стадией заболевания ($p=0,008$, Точный критерий Фишера), наличием клинически значимого асцита ($p<0,0001$, критерий Хи-квадрат), плеврита ($p=0,033$, критерий Хи-квадрат), наличием диффузного перитонеального карциноматоза ($p <0,0001$, точный критерий Фишера), поражения гепатодуоденальной зоны ($p<0,0001$, критерий Хи-квадрат), тонкой кишки ($p <0,0001$, точный критерий Фишера), наддиафрагмальных

лимфоузлов ($p=0,020$, точный критерий Фишера), регионарных лимфоузлов ($p=0,004$, точный критерий Фишера).

Для оценки прогностической ценности был проведен ROC-анализ по каждой переменной, прогностическая ценность оценивалась по величине площади под кривой (рис.21).

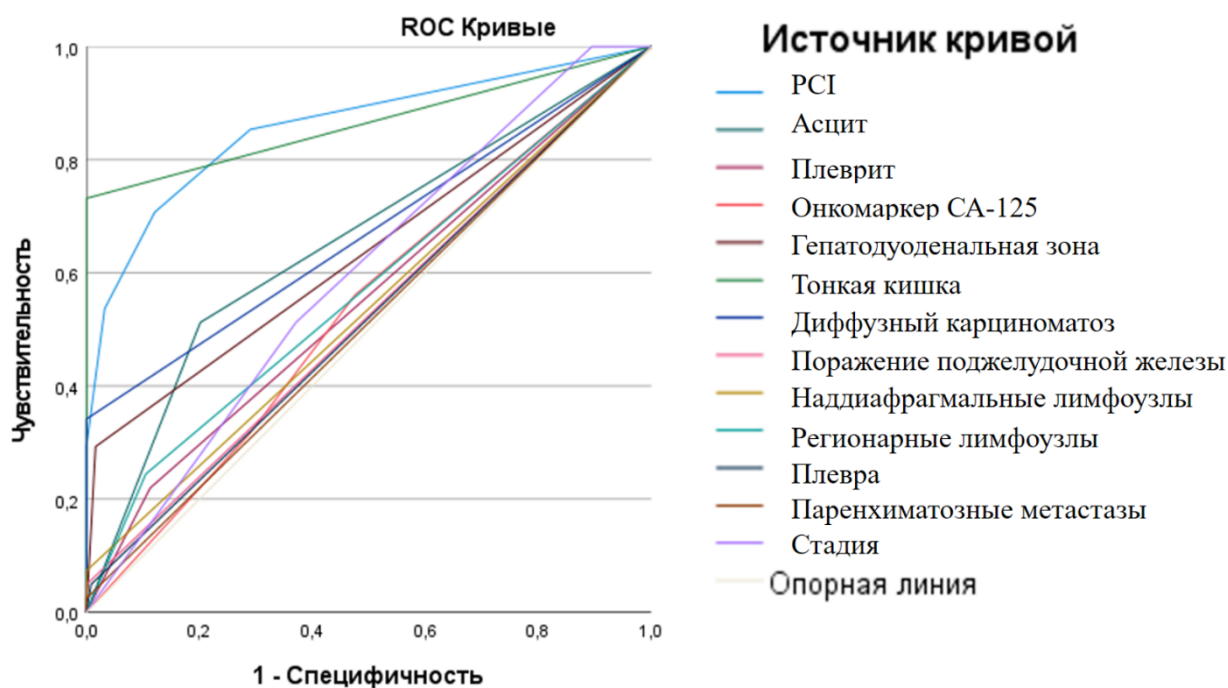


Рисунок 21. Прогностическая ценность влияния различных факторов на вероятность выполнения неоптимальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников

При проведении многофакторного анализа установлено, что наибольшей прогностической ценностью в определении исхода циторедуктивной операции обладает наличие поражения тонкой кишки, максимальная площадь под кривой $AUC = 0,866$. Высокой прогностической ценностью обладает определение индекса перитонеального карциноматоза ($AUC = 0,858$), средней ценностью – выявление поражения гепатодуоденальной зоны ($AUC = 0,638$) и наличие асцита ($AUC = 0,655$).

3.4. Анализ оценки индекса перитонеального карциноматоза, как предиктора исхода циторедуктивной операции

Значение PCI во всей выборке варьировало от 0 до 35 баллов, медианное значение составило 4 балла (2;11).

Значения PCI в группе оптимальных циторедукций варьировало от 0 до 19 баллов, медианное значение составило 3 (2;6). Значения PCI в группе неоптимальных операций варьировало от 5 до 35 баллов, медианное значение составило 19,5 (15;23). Показатель PCI значимо различался в группах с неоптимальными и оптимальными операциями ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни).

При сумме баллов от 0 до 15, частота выполнения оптимальных операций составляла от 62 до 99%, при этом при индексе более 16 баллов не превышала 35%. При сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной циторедукции (рис.22).

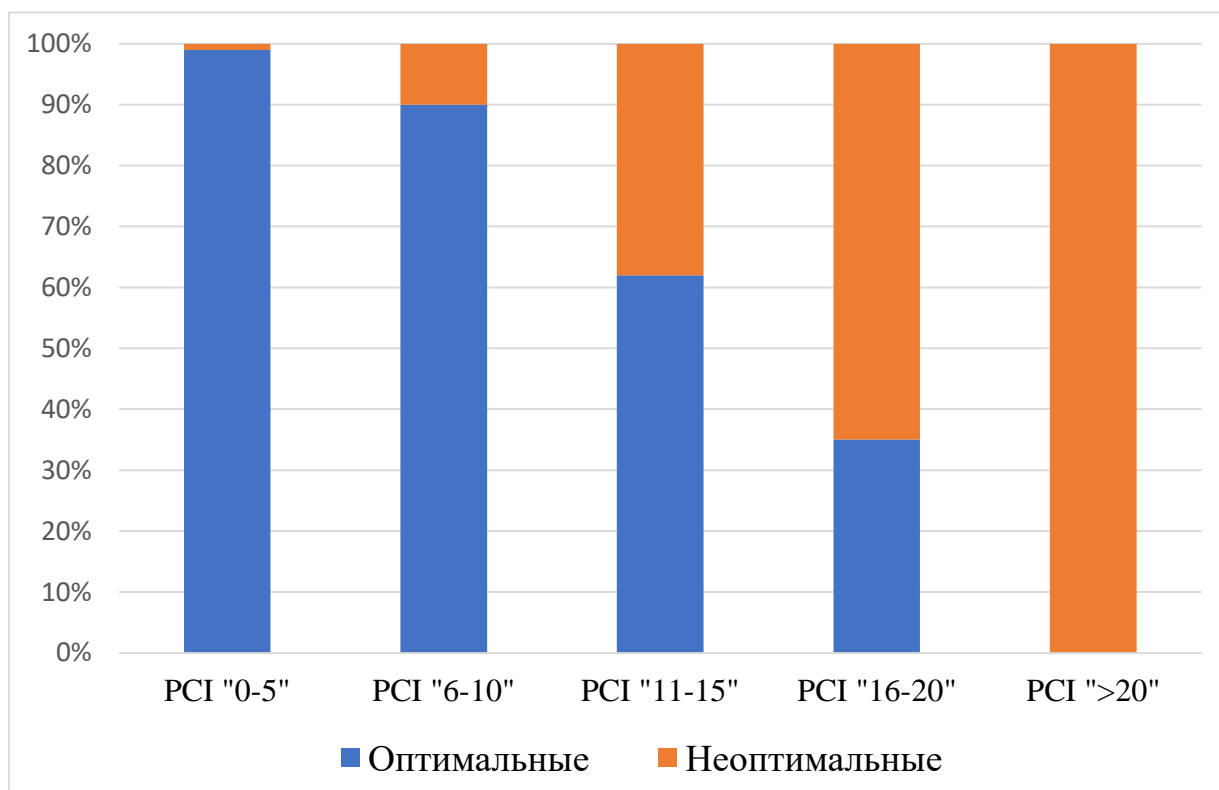


Рисунок 22. Распределение по PCI у пациентов с распространенным раком яичников

При оценке порогового значения PCI, оптимальной точкой отсечения стало 9,5 баллов. При использовании этого значения достигается чувствительность - 92,1%, специфичность - 86,2%, общая точность - 87,4%. Следовательно, если у пациента PCI = 9 и меньше, то операция будет предположительно оптимальной с точностью 87,4%. Если PCI = 10 и более, то операция будет предположительно неоптимальной с точностью 87,4%.

Индекс карциноматоза у пациентов с первичными и интервальными операциями значимо не различался ($p=0,24$, критерий Манна-Уитни). У пациентов с первичной циторедукцией PCI варьировал от 0 до 19, медианное значение составило 4 (2;8), при интервальной циторедукции значение показателя менялось в пределах от 0 до 35 баллов, медианное значение составляло 5 (2;15).

Для оценки прогностической значимости показателя PCI проведен ROC-анализ, в качестве меры прогностической ценности использована площадь под кривой. AUC составил 0,958, что свидетельствует о высокой прогностической ценности использования значений индекса перитонеального карциноматоза для попытки предсказать исход циторедуктивной операции (рис.23).

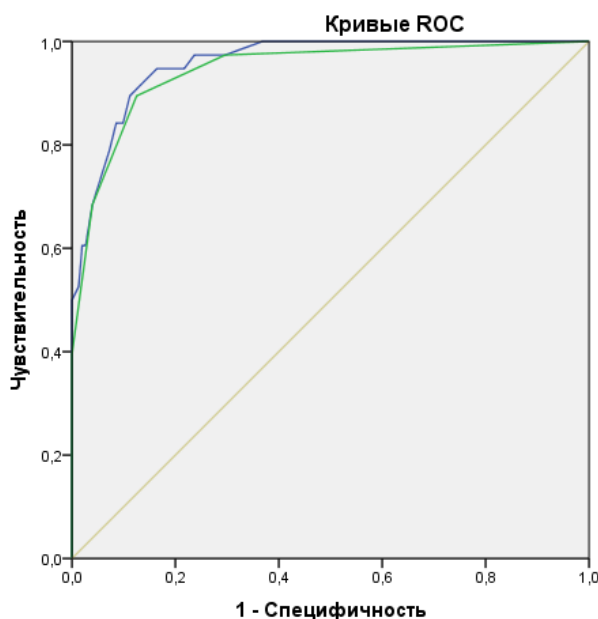


Рисунок 23. Прогностическая значимость оценки PCI в определении исхода циторедуктивной операции

Отдельно проанализирована группа пациентов, которым оценка индекса перитонеального карциноматоза производилась лучевыми методами диагностики и при помощи диагностической лапароскопии на первом этапе. Эта группа представлена 88/190 (46,2%) пациентов, кому радикальная или диагностическая операция выполнены сразу после постановки предварительного диагноза. Среди них 22/88 (25%) пациентам первичная циторедуктивная операция выполнена только на основании лучевых методов диагностики без диагностической лапароскопии. PCI в данной группе варьировал от 0 до 13 баллов, медиана 2 (0;3). У 66/88 (75%) пациентов решение о возможности выполнения циторедуктивной операции основывалось на совокупности результатов лучевой диагностики и диагностической лапароскопии, при этом PCI по данным лучевых методов диагностики составлял от 0 до 32 баллов, медиана 13 (6;18). Группы значительно различались по PCI, $p < 0,001$ (критерий Манна-Уитни), что объясняет различную хирургическую тактику (рис.24).

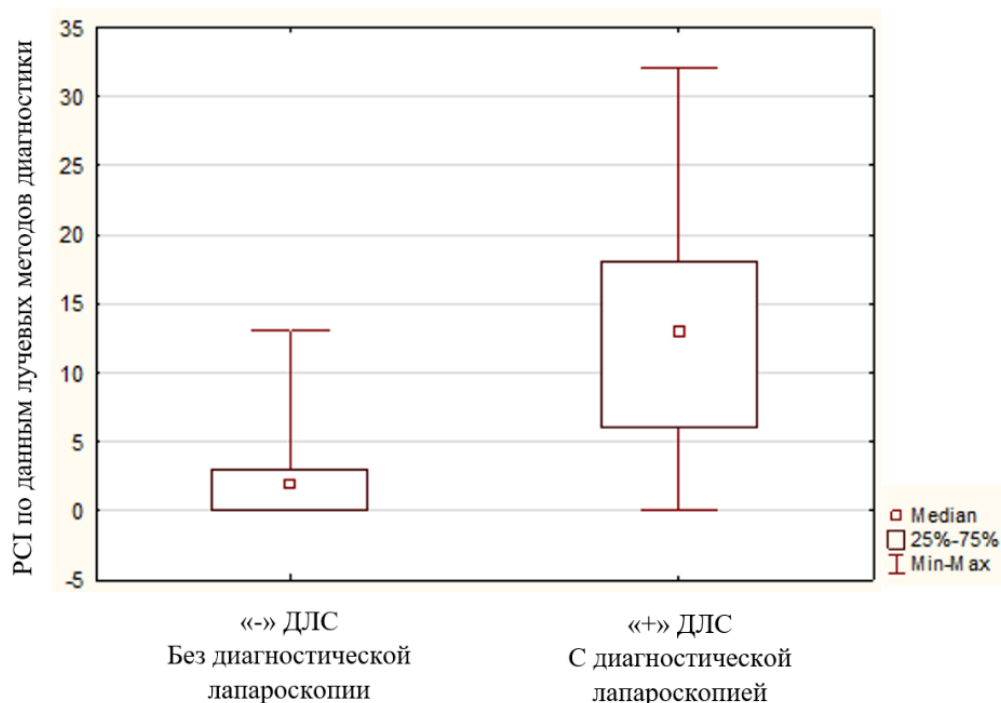


Рисунок 24. Распределение в группы с и без диагностической лапароскопии на основании PCI по данным лучевых методов диагностики при первичном хирургическом вмешательстве у пациенток с распространенным раком яичников

Среди пациентов, направленных на диагностическую лапароскопию на первом этапе 23/66 (35%) выполнена первичная циторедуктивная операция, остальные направлены на проведение неoadъювантной химиотерапии в связи с наличием нерезектабельных очагов.

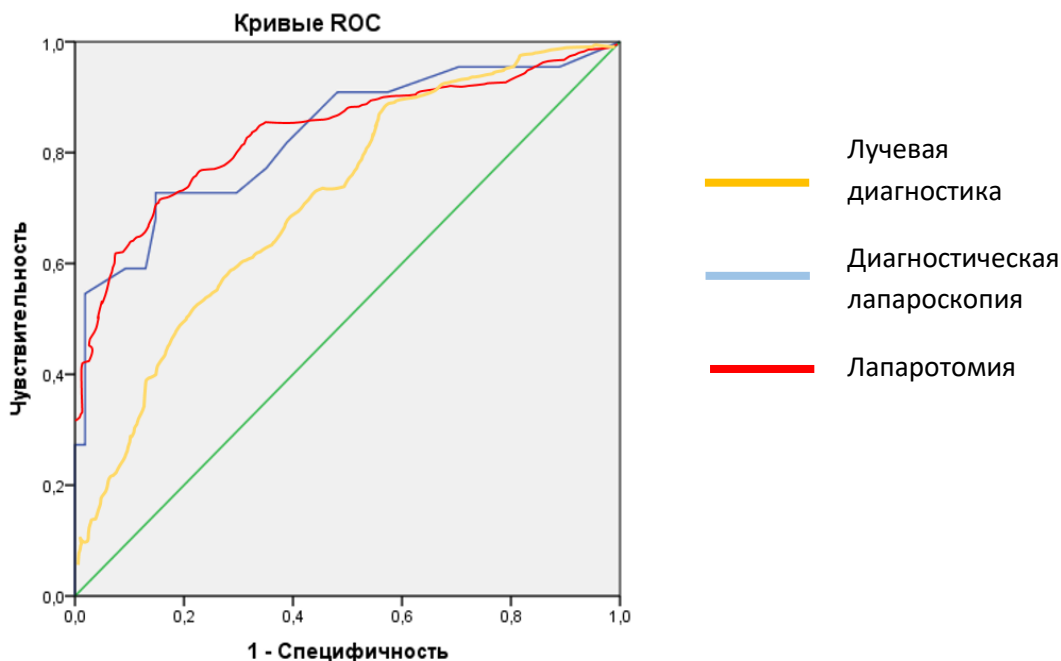


Рисунок 24. ROC-анализ прогностической значимости оценки PCI по данным лучевых методов диагностики, по данным диагностической лапароскопии и интраоперационной ревизии в определении неоптимального исхода циторедуктивной операции

Среди пациентов, направленных на диагностическую лапароскопию на первом этапе, у 28% нерезектабельные очаги были выявлены только по данным лапароскопии и не выявлены лучевыми методами диагностики, а у 33% процентов наоборот, степень перитонеального распространения была переоценена лучевыми методами диагностики. Таким образом, выполнение диагностической лапароскопии позволило скорректировать тактику первичного лечения у 61% пациентов (рис.24). Разница в оценке индекса перитонеального карциноматоза методом диагностической лапароскопии и по результатам интраоперационной ревизии составляла 2 ± 2 балла, что не влияло на результат циторедуктивного вмешательства.

3.5. Анализ эффективности лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций.

При оценке степени перитонеального распространения опухоли по данным сопоставления лучевых методов диагностики и интраоперационной ревизии отмечено, что при наличии очагов карциноматоза только в большом сальнике или по брюшине малого таза данные совпадали в 100% случаев. При поражении брюшины верхних отделов брюшной полости показатели совпадали в 60,5% (115/190) случаев, в 19% (36/190) случаев степень распространения опухоли методами лучевой диагностики была недооценена, в 20,5% (39/190) – переоценена, чувствительность методов лучевой диагностики составила 76,2%, специфичность – 65,8%.

Наибольшие трудности в выявлении поражения зафиксированы для двух зон – поражение брыжейки и стенок тонкой кишки, и поражение гепатодуоденальной зоны.

Частота неоптимальных операций у пациентов, которым не выполнялась диагностическая лапароскопия перед циторедуктивной операцией, составила 67% (35/52). Основной причиной неоптимальных операций у пациентов, которым не выполнена диагностическая лапароскопия стало диффузное поражение тонкой кишки.

Частота неоптимальных операций у пациентов, которым выполнялась диагностическая лапароскопия перед циторедуктивной операцией, составила 33% (17/52), при этом 10/17 операций остановились только на диагностическом этапе, избежав эксплоративной лапаротомии. Таким образом лишь в 13% (7/52) случаев диагностическая лапароскопия не помогла избежать неоптимального вмешательства по сравнению с 67% при отсутствии диагностической лапароскопии.

Основной причиной неоптимальных операций у пациентов, которым выполнена диагностическая лапароскопия перед циторедукцией стало

поражение гепатодуоденальной зоны (4/7), неудалимое поражение регионарных лимфоузлов (2/7), в 1 случае при диагностической лапароскопии не диагностировано поражение тонкой кишки из-за ограниченной визуализации в связи со спаечным процессом и размерами опухоли яичников

Нами оценена диагностическая значимость лучевых методов исследования и диагностической лапароскопии для выявления поражений тонкой кишки, гепатодуоденальной зоны в связи с возможностью сопоставить данные лучевых методов диагностики и результаты интраоперационной ревизии (таб. 16, рис.25). Диагностическая значимость выявления поражения регионарных лимфоузлов не оценивалась, так как системная лимфаденэктомия при распространенном раке яичников не выполнялась, производилось удаление только макроскопически измененных лимфоузлов. В случае наличия неудалимых конгломератов лимфоузлов, инфильтрирующих сосуды, наличие данного поражения отмечалось в протоколе, как причина неоптимальной операции.

При оценке выявления поражения тонкой кишки среди 190 пациентов данное проявление наблюдалось у 38 больных. Поражение по КТ было обнаружено у 24 пациентов, и только у 9 правильно. При этом у 29 пациентов интраоперационно выявлено поражение тонкой кишки, не визуализированное на КТ. Чувствительность выявления данного поражения методами лучевой диагностики составила 23,7%, специфичность – 90,1%. Диагностическая лапароскопия перед циторедукцией выполнялась 77 из 190 пациентов. Поражение тонкой кишки выявлено 14/15 пациентов, имеющих поражение тонкой кишки. Остальным 23/38 пациентов, имеющих поражение тонкой кишки, диагностическая лапароскопия не проводилась, что стало причиной выполнения неоптимальной операции. Чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении поражения тонкой кишки составила 93,3%, а специфичность – 100%. Диффузное поражение тонкой кишки в 38/38 (100%) случаев наличия поражения стало причиной неоптимальной операции.

При оценке выявления поражения гепатодуоденальной зоны,

интраоперационно поражение данной зоны отмечено у 15/190 пациентов. По КТ поражение было зафиксировано у 15 пациентов, при этом у 10 – поражение подтвердилось, у 5 – не подтвердилось. Интраоперационно у 5 пациентов выявлено наличие поражения, не отмеченное по КТ. Чувствительность выявления изменений в гепатодуоденальной зоне лучевыми методами диагностики составила 66,7%, специфичность – 97,2%. Среди пациентов, которым выполнялась диагностическая лапароскопия (77/190), поражение гепатодуоденальной зоны при диагностической лапароскопии не выявлено ни у одного больного, при этом в 10 случаях наличие изменений в данной зоне установлено интраоперационно. Таким образом чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны составила 0%, а специфичность – 100%. Поражение гепатодуоденальной зоны в 13/15 (87%) случаев стало одной из или единственной причиной неоптимальной операции.

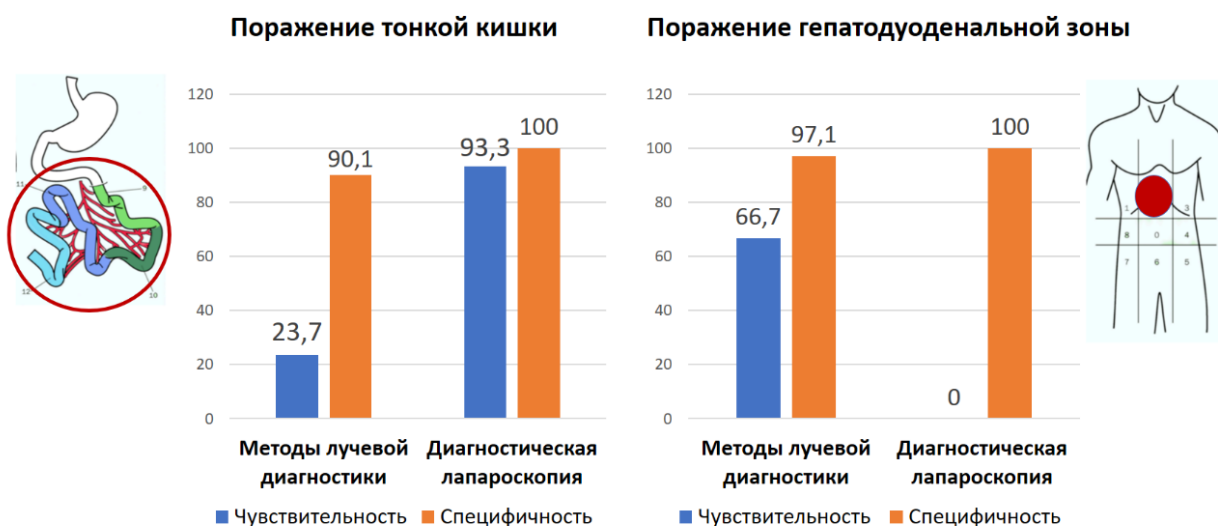


Рисунок 25. Диагностическая значимость методов лучевой диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении основных причин неоптимальных циторедуктивных операций

Таблица 16. Чувствительность и специфичность лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении поражения зон, являющихся основными причинами выполнения неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников

Зона	Наличие поражения	Лучевые методы диагностики (N=190)				Диагностическая лапароскопия (N=77)				
		Выявлено	Не выявлено	Se (%)	Sp (%)	Выявлено	Не выявлено	Не проводилось	Se (%)	Sp (%)
Гепатодуоденальная зона	15/190	10	5	66,7	97,14	0	10	5	0	100
Поражение тонкой кишки	38/190	9	29	23,7	90,1	14	1	23	93,3	100

Примечание: Se – чувствительность, Sp - специфичность

Основными преимуществами лучевых методов диагностики является возможность оценить внебрюшинное поражение, зачастую недоступное интраоперационной ревизии (рис.27). Поражение плевры, наддиафрагмальных, забрюшинных лимфоузлов, а также поражение поджелудочной железы, как причины неоптимального исхода циторедуктивной операции установлено по данным лучевых методов диагностики. При оценке перитонеального распространения опухоли лучевые методы диагностики являются основополагающими в определении поражения куполов диафрагмы, капсулы печени, селезенки, вовлечения паренхимы данных органов.

Основным недостатком метода является высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов в оценке поражения тонкой кишки, являющейся основной причиной неоптимальных циторедуктивных операций.

Основными преимуществами диагностической лапароскопии стоит отметить в первую очередь высокую чувствительность в диагностике

поражения брыжейки и стенки тонкой кишки, что значительно сокращает частоту эксплоративных вмешательств. Диагностическая лапароскопия позволяет не только оценить факт наличия поражения, но и оценить характер изменений (рис.26). Возможность гистологической верификации диагноза при недоступности других методов является неоспоримым преимуществом.

Недостатками лапароскопической диагностики являются невозможность полноценной ревизии при наличии объёмных образований и выраженного спаечного процесса, невозможность полноценной ревизии задних отделов куполов диафрагмы, капсулы печени, малого сальника (рис.28). Диагностическая лапароскопия не дает возможности оценить забрюшинное поражение, а также требует проведения общей анестезии, что не всегда выполнимо в связи с наличием противопоказаний.

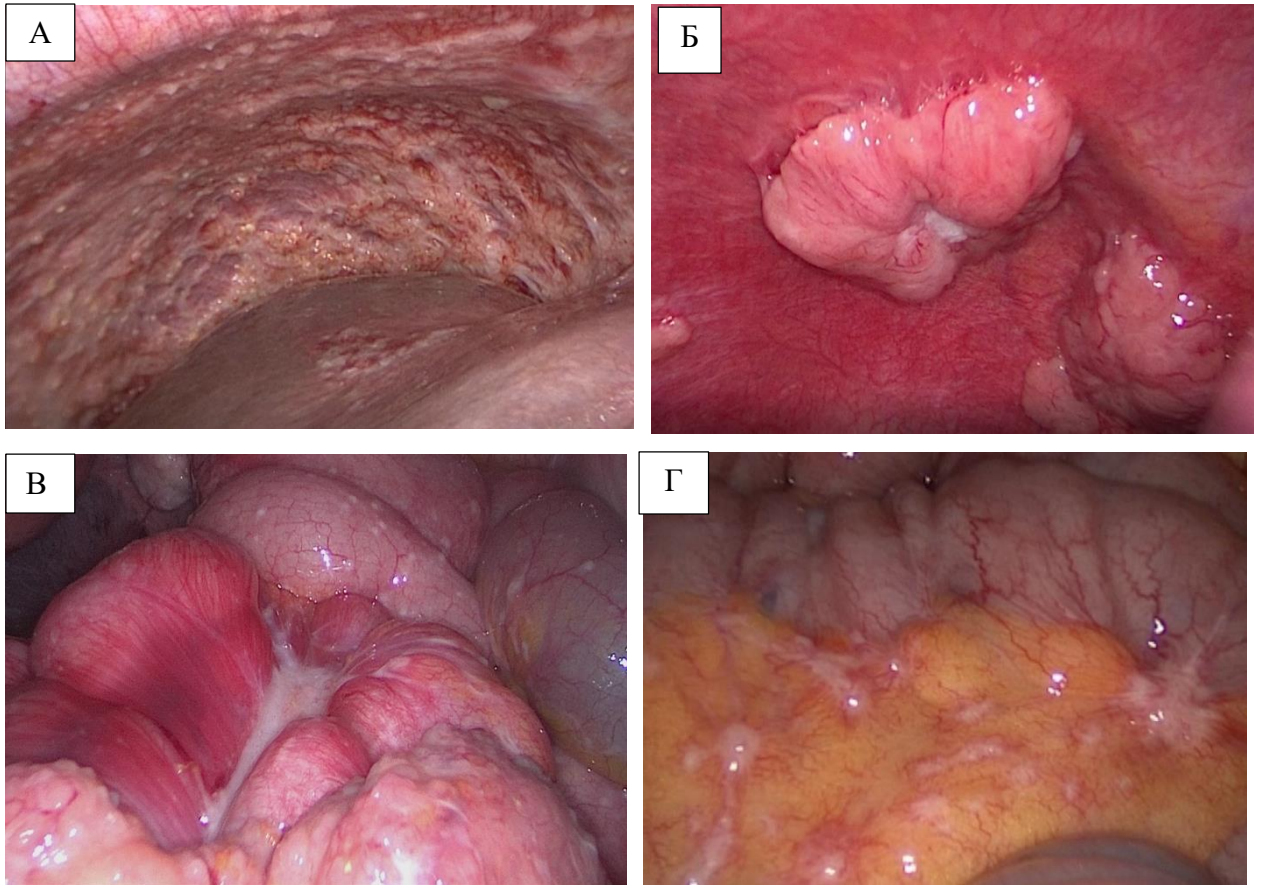


Рисунок 26. Оценка характера поражения брюшины при диагностической лапароскопии

А – диффузное инфильтративное поражение правого купола диафрагмы

Б - локализованные очаги по правому куполу диафрагмы

В, Г – диффузное поражение брыжейки и стенок тонкой кишки

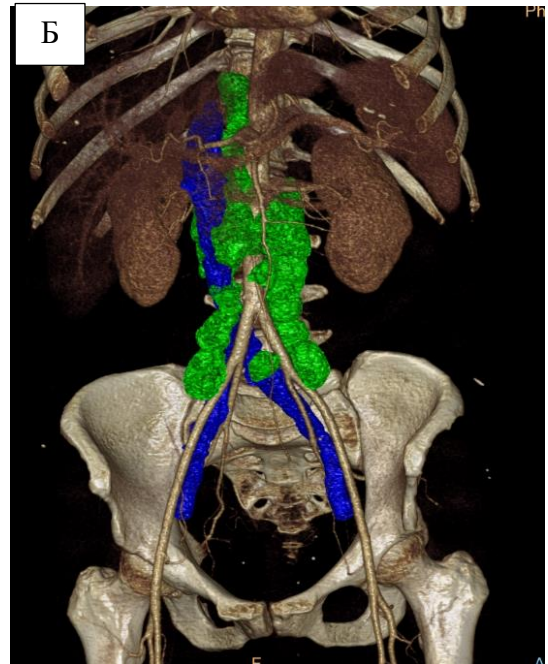
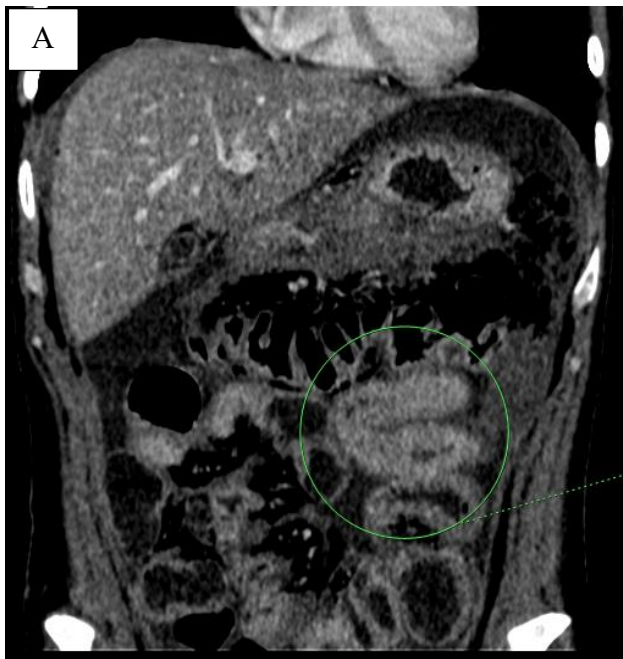


Рисунок 27. Визуализация поражения лучевыми методами диагностики

А - утолщение стенок тонкой кишки за счёт поражения очагами карциноматоза

Б – Конгломераты забрюшинных лимфоузлов, инфильтрирующие магистральные сосуды



Рисунок 28. Визуализация поражения гепатодуоденальной зоны на КТ и отсутствие визуализации данного поражения при лапароскопии

А - визуализация поражения гепатодуоденальной зоны на КТ

Б – Невозможность полноценной лапароскопической ревизии данной зоны, ошибочная трактовка отсутствия поражения данной зоны.

ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная выборка больных в исследовании (91%) была представлена пациентами III и IVB стадии серозной high-grade карциномой яичника, что согласуется с данными мировой литературы об эпидемиологии распространенного рака яичников [138]. В проведенном исследовании превалировал подход с проведением предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим лечением. Частота выполнения интервальных операций составила 76%. В 67% случаев стандартный объем операции при раке яичника дополнялся перитонеумэктомией или мультивисцеральными резекциями в зависимости от степени диссеминации опухолевого процесса по брюшине. При оценке объемов циторедуктивных операций обращает внимание, что в группе с первичными хирургическими вмешательствами оптимальная циторедукция достигалась путём более агрессивных расширенных комбинированных операций, чем в группе операций, выполненных после неоадьювантной химиотерапии, а частота неоптимальных вмешательств была выше в группе интервальных циторедукций за счёт изначально более обширного распространения опухолевого процесса. Частота выполнения полных и оптимальных операций составила 72,6%, что соответствует уровню выполнения оптимальных вмешательств в сравнении с мировыми центрами, занимающимися проблемой циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичника [51, 77, 80, 95, 108, 131, 172]. Согласно консенсусу ESMO-ESGO 2019 [61], неудаляемыми проявлениями заболевания считаются: глубокая диффузная инфильтрация корня брыжейки, диффузное поражение тонкой кишки, при резекции которой останется менее 1,5 метров кишки, диффузная инфильтрация желудка, двенадцатиперстной кишки, головки или тела поджелудочной железы, вовлечение чревного ствола, печеночной артерии, левой желудочной артерии, наличие центральных или мультисегментарных метастазов в паренхиме печени, множественные метастазы в лёгких, наличие

нерезектабельного поражения лимфоузлов и метастазов в головной мозг. Пациенты с наличием такого поражения не рассматривались, как кандидаты для выполнения циторедуктивных операций.

Основным проявлением распространенного заболевания, встречающемся более, чем в 70% случаев является распространение опухолевого процесса по брюшине. Зачастую именно степень перитонеального диссеминации становится наиболее значимым фактором, влияющим на исход циторедуктивного вмешательства [45, 63, 167]. Проанализировав систему оценки распространения опухолевого процесса по брюшине при помощи PCI установлено, что данная система легко доступна, воспроизводима и применима в клинической практике. Использование данного индекса в нашем исследовании не только на этапе лапаротомной ревизии, но и в момент предоперационного обследования лучевыми методами диагностики и при выполнении диагностической лапароскопии позволила на предоперационном этапе, а не в момент операции, определить будет ли возможно выполнение полного удаления всех опухолевых очагов. Согласно результатам нашего исследования, при оценке PCI по данным интраоперационной ревизии при сумме баллов от 0 до 15, частота выполнения оптимальных операций составляла от 62 до 99%, при этом при индексе более 16 баллов не превышала 35%. При сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной циторедукции. В оценке порогового значения PCI, оптимальной точкой отсечения стало 9,5 баллов. При использовании этого значения достигается чувствительность=92,1%, специфичность=86,2%, общая точность 87,4%. При использовании этого порогового значения следует, что если у пациента PCI=9 и меньше, то операция будет предположительно оптимальной с точностью 87,4%. Если PCI =10 и более, то операция будет предположительно неоптимальной с точностью 87,4% [26]. По мере увеличения суммы баллов вероятность выполнения оптимальной операции снижалась. Однако отмечено, что неоптимальные вмешательства встречались и при исходно низком индексе перитонеального карциноматоза.

Проанализировав полученные данные нами установлено, что не только итоговая сумма баллов PCI, но и определенная локализация очагов поражения влияла на исход циторедуктивной операции. Так, затрудненная диагностика поражения тонкой кишки лучевыми методами диагностики у пациентов, которым не выполнялась диагностическая лапароскопия, а также сложности в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны при диагностической лапароскопии при суммарно невысоком общем индексе карциноматоза стали основной причиной неблагоприятных результатов циторедуктивных операций. Несмотря на то, что степень перитонеального распространения являлась основной причиной неоптимальных операций, в небольшом проценте случаев нерезектабельное поражение было связано с инфильтративными изменениями в зоне парааортальных лимфоузлов или наличием неудалимых паренхиматозных метастазов. В исследовании Heitz F. с соавт. [94] и Rosendahl M.D. с соавт. [151] показано, что локализация опухолевого поражения в зоне брыжейки и стенок тонкой кишки и поражение гепатодуоденальной зоны в большей степени ассоциированы с неоптимальным исходом циторедуктивной операции, нежели степень перитонеального распространения. В исследования Heitz F. с соавт. [94], изучив результаты лечения 578 пациентов с частотой достижения полной циторедукции в 66% выполненных операций, установлено, что при выполнении неоптимальной циторедукции остаточная опухоль локализовалась в 80% случаев по брыжейке или стенке тонкой кишки и в 10% в области гепатодуоденальной связки. Rosendahl M.D. с соавт. [151] решили проанализировать не только влияние суммарного индекса перитонеального карциноматоза на возможность выполнения оптимальной операции, но и различные варианты значений PCI. Медиана PCI составляла 14 баллов. Значение индекса более 14 баллов повышало вероятность неоптимальной циторедукции в 4,9 раз и с каждым повышением балла на 1 значение возрастала на 10%. Медиана PCI в группе неоптимальных операций была выше, чем в группе полных циторедукций: 24 балла (1-39) по сравнению с 10 баллами (0-33), $p < 0.0001$. Анализируя наличие поражения брыжейки,

стенки тонкой кишки (зона «9-12») и гепатодуоденальной связки (зона «2») установлено, что поражение этих зон, даже несмотря на невысокий суммарный балл при тотальном поражении этих зон (максимум 12-15 баллов), сопряжено с более высокой вероятностью неоптимальной операции: до 38% для зон «9-12», и 31% для зон «2» + «9-12». Авторы приходят к выводу, что не только суммарное значение индекса перитонеального карциноматоза влияет на успешность выполненной операции, но более важным становится выявление поражений тонкой кишки и гепатодуоденальной области. К сожалению, чувствительность КТ и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ для выявления поражения именно этих зон по данным Lopez-Lopez V. с соавт. составляла всего 21% и 6% соответственно [125]. Исследование этих зон при лапароскопии может быть затруднено. Так, при наличии «пирогообразного» сальника тонкая кишка недоступна для осмотра, а при ригидности брыжейки тонкой кишки манипуляции лапароскопическими инструментами могут быть неэффективны и опасны ранениями кишки, поэтому авторы исследования предлагают выполнять небольшую лапаротомию в околопупочной области с целью оценки именно зоны гепатодуоденальной связки и тонкой кишки, а затем принимать решение о целесообразности выполнения тотальной лапаротомии от мечевидного отростка до лобка.

Сложности в планировании оптимальной циторедукции обусловлены ещё и тем фактом, что величина PCI варьирует у одного и того же пациента в зависимости от метода оценки. Таким образом, при лапаротомии индекс карциноматоза может оказаться выше в сравнении с предоперационными данными. При сопоставлении данных лучевых методов диагностики, диагностической лапароскопии и интраоперационной ревизии показатели совпадали в 60,5% (115/190) случаев, в 19% (36/190) случаев степень распространения методами лучевой диагностики была недооценена, в 20,5% (39/190) – переоценена. Наибольшие трудности в диагностике висцеральных проявлений, особенно оценка поражения брыжейки и стенки тонкой кишки отмечены для лучевых методов диагностики. Чувствительность данного

метода в выявлении поражения тонкой кишки в нашем исследовании составила 23,7%, специфичность 90%, в то время как для лапароскопической диагностики чувствительность метода в выявлении поражения тонкой кишки составила 93,3%, а специфичность 100%. Однако при оценке поражения гепатодуоденальной зоны преимущество принадлежит лучевым методам диагностики. Чувствительность КТ в диагностике данного поражения составила 66,7%, специфичность 97% [1, 26]. Чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении данного поражения составила 0%. В ретроспективном исследовании французских авторов [120] интраоперационная оценка РСІ сравнивалась с предоперационной оценкой методом компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. Оба метода визуализации сильно занижали РСІ (9,46 против 3,69 и 2,25 соответственно). В частности, чувствительность КТ и 18F-ФДГ ПЭТ/ КТ при выявлении поражения тонкой кишки составила всего лишь 21% и 6% соответственно. При анализе диагностической значимости методов лучевой диагностики по данным литературы отмечено, что КТ обладает низкой чувствительностью в диагностике мезентериального карциноматоза и в обнаружении очагов, менее 5мм [39, 59, 118, 139], МРТ имеет определенные недостатки, связанные, прежде всего, с наличием артефактов от перистальтики кишечника, затруднённой диагностикой при выраженном асците, относительно длительным временем сканирования и чувствительностью к движениям пациента [86, 126, 168], а ПЭТ/КТ демонстрирует недостатки в виде выявления ложноположительных признаков карциноматоза по стенке кишки, что связано с физиологическим накоплением фтордезоксиглюкозы в кишке и в ряде случаев приводит к переоценке распространенности заболевания, однако показывает преимущества при выявлении поражения плевры и наличия метастазов в лимфатических узлах нормального размера [30, 99, 125, 154].

Основной причиной неоптимальных вмешательств без использования лапароскопии стало поражение тонкой кишки, частота такого поражения

отмечена в 73% случаев. Основной же причиной неоптимальных вмешательств при использовании диагностической лапароскопии стало поражение гепатодуоденальной зоны и наличие неудалимых инфильтративных изменений в зоне парааортальных лимфоузлов, частота встречаемости такого поражения в выборке составляла 9% и 6%. Лапароскопическое исследование имеет ряд ограничений. По данным нашего исследования суммарный индекс перитонеального карциноматоза при лапаротомной ревизии был в среднем на 2–5 баллов выше, чем по результатам лапароскопической диагностики. Невозможность полноценной ревизии при наличии объёмных образований и выраженного спаечного процесса, невозможность полноценной ревизии задних отделов куполов диафрагмы, капсулы печени, малого сальника, а также диагностика только внутрибрюшинного поражения являются ограничивающими факторами при оценке опухолевой диссеминации. Неоспоримы преимущества использования диагностической лапароскопии. Использование диагностической лапароскопии позволяло не только выявить нерезектабельные висцеральные проявления, но и оценить характер очагов карциноматоза. Так, описанные методами лучевой диагностики утолщения париетальной брюшины куполов диафрагмы могли быть представлены крупными, но разрозненными и не инфильтративными очагами, легко удалимыми при выполнении хирургических этапов на верхних отделах брюшной полости. Аналогично описанное поражение могло быть представлено сливающимися инфильтративными очагами, суммарно не создающие значимого утолщения брюшины на КТ, однако представляющие сложности в полном удалении всех проявлений заболевания при выполнении циторедуктивной операции. Другим примером преимущества лапароскопии может послужить оценка протяженности изменений в брыжейке тонкой кишки. Описанное лучевыми методами диагностики поражение тонкой кишки в ряде случаев оказывалось локализованным изменением, подлежащим резекции измененного участка. В других случаях характер и распространенность изменений не позволяли

выполнить оптимальное вмешательство и только использование лапароскопической диагностики позволяло избежать эксплоративной операции. Использование диагностической лапароскопии в оценке резектабельности больных позволило сократить частоту неоптимальных операций с 67% до 13%. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [68, 98]. В мета-анализе Rutten M.J. et al, (2017) при использовании диагностической лапароскопии, частота неоптимальных операций составляла лишь 8% по сравнению с 46% в группе первичного лапаротомного доступа [53]. A. Fagotti с соавт. продемонстрировали схожие данные. Частота неоптимальных вмешательств при использовании диагностической лапароскопии не превышала 13% [75, 78]. Не менее важным преимуществом диагностической лапароскопии становится возможность изменить тактику первичного лечения, основанного на данных лучевых методов диагностики. Среди 75% (66/88) пациентов, которые были направлены на диагностическую лапароскопию на первом этапе для оценки резектабельности, в 61% случаев тактика была скорректирована в сторону выполнения первичной циторедукции и наоборот, в виде отказа от первичной операции и направлении пациента на неoadьювантную химиотерапию.

По данным нашего исследования, при сравнении индекса хирургической сложности выполненных операций отмечено, что при интервальных циторедукциях порядка 53% пациентов ограничились стандартным объёмом операции, по сравнению с группой первичных циторедуктивных вмешательств, где низкий уровень сложности отмечен среди 27% проведенных вмешательств. Наибольшая частота послеоперационных осложнений была представлена в группе высокой хирургической сложности, однако значимых различий в тяжести послеоперационных осложнений в группе первичных и интервальных циторедуктивных операций не отмечено. Частота развития осложнений зависела от проведенного объёма операции в соответствии со степенью перитонеального распространения, а не от типа циторедукции. Характер

послеоперационных осложнений во всей выборке в основном был представлен осложнениями 1–2 степени и, хотя частота развития осложнений была тем выше, чем выше сложность вмешательства, тяжесть развившегося осложнения не зависела от индекса хирургической сложности. Сложность требующейся операции зависела от индекса перитонеального карциноматоза. В группе низкой хирургической сложности медианное значение PCI составляло 3 (1;16), в группе средней хирургической сложности – 4(2;6), а в группе высокой сложности – 11 (6;15) баллов. Длительность операции, объём кровопотери, длительность госпитализации, необходимость выполнения резекции кишки, а также необходимость формирования стомы также значимо зависели от степени перитонеального распространения и сложности хирургического вмешательства. В исследованиях других авторов группы интервальных циторедукций демонстрируют более благоприятные периоперационные результаты при сопоставимых показателях выживаемости [3, 9, 14, 109, 93, 156, 172, 176]. В исследовании CHORUS частота послеоперационных осложнений 3-4 степени была выше в группе первичной циторедукции (24% против 14%, $p=0,0007$), в течение 28 дней после операции умерло 6% (14) пациенток в первой группе и <1% (1 пациентка) в группе неoadьювантной химиотерапии. В исследовании SCORPION [77, 78] типы операций по уровню сложности разительно отличались в двух группах. Частота развития послеоперационных осложнений была выше в группе первичных циторедуктивных операций (25,9% против 7,6%, $p=0,0001$). При оценке ранних послеоперационных осложнений, осложнения 3-5 степени наблюдались у 52,7% в группе первичных циторедукций и лишь в 5,7% в группе интервальных). Осложнения 4 и 5 степени встречались только в группе первичной циторедукции. Стоит отметить, что в данное исследование изначально включались пациенты с крайне высокой степенью диссеминации опухолевого процесса по брюшине, при индексе Fagotti PIV>8, что требовало выполнения крайне агрессивных хирургических вмешательств в группе первичных циторедуктивных операций, что наиболее вероятно в свою очередь

ухудшало тяжесть послеоперационного периода и влияние на качество жизни, при этом не влияя на показатели выживаемости. В исследовании Луеса А. с соавт. [124] самый высокий уровень послеоперационных осложнений был установлен при $PCI > 20$ ($p < 0,01$). Количество необходимых висцеральных резекций коррелировало с интраоперационным PCI ($p < 0,001$). Риск послеоперационных осложнений возрастал при количестве резекций более трёх. $PCI > 20$ наиболее точно предсказывал вероятность выполнения неоптимальной операции всеми тремя методами оценки (компьютерная томография, лапароскопия, лапаротомия), при этом наиболее достоверными были данные, полученные при лапаротомии. На этапе планирования операции, в определении $PCI > 20$ и соответственно риска неоптимальной операции наилучшие результаты были получены при сочетании двух методов оценки: лапароскопии и компьютерной томографии.

Для оценки влияния различных факторов на отдаленные результаты лечения нами были проанализированы показатели безрецидивной выживаемости в представленной выборке больных. В исследовании не оценивались показатели общей выживаемости, так как медиана наблюдения для оценки общей выживаемости на момент проведения анализа данных не достигнута. Максимальное время наблюдения составило 47 месяцев, минимальное – 0 месяцев, медианное время наблюдения составляло 8. (4,0; 15,0) месяцев. За все время наблюдения данные о наличии или отсутствии рецидива получены у 185/190 пациентов, рецидив зафиксирован у 123 (66,5%) пациентов. Показатели безрецидивной выживаемости при выполнении первичных и интервальных операций значимо различались ($p < 0,0001$), медиана безрецидивной выживаемости в группе первичных операций составила 20 месяцев, в группе интервальной операции – 7 месяцев. Демонстрируя преимущества первичных циторедуктивных вмешательств Horowitz N.S. с соавт. в исследовании GOG 182 показали, что при низкой или средней степени распространения заболевания, первичная агрессивная циторедуктивная хирургия крайне важна, так как ассоциирована с

улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости [95]. При этом результаты крупных рандомизированных исследований не доказали влияния выполнения первичных циторедуктивных операций на показатели выживаемости. В исследовании CHORUS [172], медиана общей выживаемости составила 22,6 месяцев в группе первичной хирургии и 24,1 месяцев в группе интервальных циторедукций. В исследовании EORTC 55971 [108], безрецидивная выживаемость составила 12 месяцев в обеих группах, общая выживаемость была схожа в обеих группах, медиана составила 30 месяцев в группе неoadьювантной химиотерапии и 29 месяцев в группе первичной циторедуктивной операции. В исследовании JCOG 0602 [90-91] также не было выявлено значимых различий в показателях безрецидивной выживаемости: выживаемость без прогрессирования составила 15,1 месяцев при первичной и 16,4 месяцев при интервальной циторедукции, медиана общей выживаемости составила 49 месяцев при первичной циторедукции и 44,3 месяца при интервальной. Несмотря на полученные данные, в настоящее время продолжают крупные исследования [103, 149], посвященные проблеме выполнения первичных и интервальных циторедуктивных операций, так как результаты проведенных ранее исследований подвергаются нередкой критике в связи с неоднородностью набранных групп, низким качеством хирургического лечения и высокой частоте выполнения неоптимальных циторедуктивных вмешательств. Исследование SCORPION [77, 78, 80] также не доказало преимуществ первичных циторедуктивных вмешательств, однако стоит отметить, что в данное исследование изначально включались пациенты с большой степенью распространения опухолевого процесса (рандомизации подвергались пациенты при значениях индекса Fagotti PIV более 8 баллов), а пациенты с PIV<8 направлялись в группу первичной циторедукции и не участвовали в исследовании.

Проанализировав показатели безрецидивной выживаемости среди пациенток, которым выполнены интервальные циторедуктивные операции в полном и оптимальном объеме после неoadьювантной химиотерапии,

установлено, что группы, в которых проведено более 4 циклов химиотерапии имеют худшие показатели безрецидивной выживаемости. Исследования других авторов подтверждают полученные нами данные [43, 62, 117]. Проведение более 4 курсов химиотерапии в исследовании было обусловлено недостаточным ответом на проведенное лечение и отсутствием регресса нерезектабельных очагов после стандартного количества циклов предоперационной химиотерапии.

Неоспоримое влияние на показатели выживаемости оказывает размер остаточной опухоли после хирургического лечения [2, 4, 7, 8, 12, 16, 23, 47]. При анализе полученных нами результатов установлено, что при полной циторедукции медиана безрецидивной выживаемости составила 18 месяцев, в то время как при неоптимальной циторедукции лишь 1,5 месяца. При этом выполнение только диагностической лапароскопии при невозможности выполнения оптимального вмешательства по показателям выживаемости было сопоставимо с неоптимальной циторедукцией и не ухудшало прогноз, при этом снижая риск возникновения послеоперационных осложнений и уменьшая длительность госпитализации. При оценке влияния степени перитонеального распространения на показатели безрецидивной выживаемости нами установлено, что пациенты с минимальными значениями индекса имели значимо лучший прогноз, чем пациенты с более высокими значениями, при этом статистически значимо от других отличались пациенты с минимальными и максимальными значениями перитонеального карциноматоза. В исследовании Rosendahl M.D. с соавт. [151] также показано влияние степени перитонеального распространения на показатели выживаемости и установлено, что при PCI <14 медиана общей выживаемости составила 53,8 месяцев, а при PCI >14 - 25,7 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Сложность хирургического вмешательства зависит от индекса перитонеального карциноматоза ($p=0,0013$), что влияет на частоту развития послеоперационных осложнений ($p<0,01$), длительность операции ($p<0,0001$), объём кровопотери ($p<0,0001$), длительность госпитализации ($p<0,0001$). Сложность хирургического вмешательства была выше в группе первичных циторедуктивных операций ($p=0,005$).
2. Выполнение первичных циторедуктивных вмешательств у больных распространенным раком яичников улучшает показатели безрецидивной выживаемости (медиана в группе первичных циторедукций 20 месяцев против 7 месяцев в группе интервальных операций, $p<0,0001$). Выполнение оптимальных циторедуктивных операций улучшает отдаленные результаты лечения (медиана безрецидивной выживаемости в группе полных циторедукций составляет 18 месяцев против 1,5 месяцев в группе неоптимальных операций, $p<0,0001$).
3. Основными причинами выполнения неоптимальных циторедуктивных операций является поражение брыжейки и стенок тонкой кишки (73%) и поражение гепатодуоденальной зоны (9%). Высокой прогностической ценностью, как предиктора неоптимальной циторедукции, обладают выявление поражения тонкой кишки ($AUC = 0,866$), определение индекса перитонеального карциноматоза ($AUC = 0,858$), выявление поражения гепатодуоденальной зоны ($AUC = 0,638$).
4. Определение индекса перитонеального карциноматоза является важным прогностическим фактором, влияющим на результат циторедуктивной операции, показатели PCI значительно отличаются в группах оптимальных и неоптимальных операций ($p<0,0001$). Частота выполнения оптимальных циторедукций при PCI от 0 до 15 баллов составляет 62-99%, а при PCI более 16 не превышает 35%. Значение PCI 9,5 баллов с точностью 87,4%, чувствительностью 92,1% и специфичностью 86,2% предсказывает результат циторедуктивной операции.

5. Диагностическая лапароскопия имеет преимущества в сравнении с лучевыми методами диагностики в выявлении основной причины неоптимальных операций – поражение тонкой кишки (чувствительность 93,3% против 23,7%, специфичность 100% против 90,1%), что сокращает частоту выполнения неоптимальных циторедукций с 67% до 13%.
- Лучевые методы диагностики превосходят диагностическую лапароскопию в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны (чувствительность 66,7% против 0%, специфичность 97,1% против 100%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение первичных оптимальных циторедуктивных операций улучшает показатели безрецидивной выживаемости, однако сопряжено с более высокой сложностью хирургического вмешательства, что повышает частоту развития послеоперационных осложнений. При высоких значениях РСІ может быть рекомендовано проведение неоадьювантной химиотерапии (не более 4 циклов), с последующим проведением оптимальной циторедуктивной операции.
2. При планировании циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников следует проводить оценку распространенности опухолевого процесса методами лучевой диагностики, которая должна включать определение РСІ с описанием зон поражения и суммы баллов.
3. Особое внимание следует уделять выявлению поражения тонкой кишки методом диагностической лапароскопии и выявлению поражения гепатодуоденальной зоны методами лучевой диагностики.
4. При значениях РСІ >9,5 баллов определение возможности выполнения циторедуктивной операции должно основываться на сочетании результатов лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Принимая во внимание полученные данные об эффективности оценки индекса перитонеального карциноматоза, как предиктора результата циторедуктивной операции, целесообразно продолжение исследований на больших выборках пациентов, возможно проведение рандомизации в равномерно распределенные группы первичных и интервальных циторедуктивных вмешательств со схожими характеристиками проявлений основного заболевания в рамках одной стадии, с целью оценки влияния степени перитонеального распространения и тактики лечения на отдаленные результаты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASA - American Society of Anesthesiologists – классификация американского общества анестезиологов

HTD - high tumor dissemination (высокая диссеминация опухоли)

ITD - intermediate tumor dissemination (средняя диссеминация опухоли)

LTD - low tumor dissemination (низкая диссеминация опухоли)

PCI - peritoneal cancer index (индекс перитонеального карциноматоза)

PIV - predictive index value (значение прогностического индекса)

SCS - surgical complexity score (шкала хирургической сложности)

TNM - (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) — международная классификация стадий злокачественных новообразований

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

СС - Completeness of Cytoreduction Score (полнота циторедукции)

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ФКС – фиброколоноскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берлев И. В., Беляев А. М., Карачун А. М. [и др.]. Циторедуктивные операции с перитонэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 345-352.
2. Долманова Е. В., Мавричев С. А., Мириленко Л. В. Анализ результатов комплексного лечения пациенток, страдающих раком яичников III-IV стадий с использованием первичной и интервальной циторедукции // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 4(56). – С. 41-48.
3. Долманова Е. В., Мириленко Л. В., Мавричев С. А. Анализ осложнений хирургического лечения пациенток, страдающих раком яичников III-IV стадий с использованием первичной и интервальной циторедукции // Онкологический журнал. – 2021. – Т. 15, № 1(57). – С. 16-24.
4. Журман В. Н. Факторы прогноза при раке яичников. Обзор // Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 250-256.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
6. Кедрова А. Г., Леваков С. А., Красильников С. Э. [и др.] Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 85-93.
7. Максимов С. Я., Соболев И. В., Хаджимба А. С. [и др.] Циторедуктивные операции в онкогинекологии // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 184-199.
8. Максимов С. Я., Хаджимба А. С., Ильин А. А., Соболев И. В. Роль повторных лапаротомий в лечении больных злокачественными

- опухольями яичников // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 176-185.
9. Мамажонов Х. И., Никогосян С. О., Шевчук А. С., Кузнецов В. В. Результаты расширенных хирургических вмешательств при комбинированном лечении рака яичников III-IV стадии // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 43-49.
 10. Морхов К. Ю., Хохлова С. В., Тюляндина А. С. [и др.] Как я отбираю больных для первичной и интервальной циторедукции? // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3S1. – С. 11-14.
 11. Огнерубов Н. А., Кушлинский Д. Н., Шевчук А. С. Хирургическое лечение рака яичников (обзор) // Технологии живых систем. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 18-30.
 12. Петрова И. Ю., Медведников А. А., Дворниченко В. В., Радостев С. И. Лечение больных с перитонеальным канцероматозом овариального генеза // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. – 2022. – № 11. – С. 298-300.
 13. Радостев С. И., Шелехов А. В., Дворниченко В. В. [и др.] Лечение распространенного рака яичников на современном этапе // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 3. – С. 38-44.
 14. Румянцев А. А., Покатаев И. А., Тюляндина А. С., Тюляндин С. А. Вопросы качества хирургического лечения при раке яичников // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 31-37.
 15. Румянцев А. А., Тюляндина А. С., Покатаев И. А. [и др.]. Критерии отбора больных с высоким шансом достижения оптимальной и полной циторедукции // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 53-62.
 16. Саевец В. В., Важенин А. В., Ульрих Е. А. [и др.] Диагностика и лечение распространенных форм рака яичников III-IV стадии // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3S1. – С. 15-20.

17. Саевец В. В., Ульрих Е. А., Ростовцев Д. М. [и др.] Выбор этапа лечения у пациенток с распространенными формами рака яичников // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, № 4. – С. 229-243.
18. Секерская М. Н., Никогосян С. О., Шевчук А. С. [и др.] Отдаленные результаты хирургического лечения распространенного рака яичников на этапе интервальной циторедукции // Акушерство и гинекология. – 2020. – № S1. – С. 44-49.
19. Сыркашев Е. М., Солопова А. Е. Прогнозирование субоптимальной циторедукции распространенного рака яичников // Врач. – 2021. – Т. 32, № 1. – С. 23-28.
20. Сыркашев Е. М., Солопова А. Е., Е. А. Кулабухова Магнитнорезонансная томография в диагностике перитонеального канцероматоза при распространенном раке яичников // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 38-47.
21. Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Хабас Г.Н. Современные методы визуализации в стадировании и оценке резектабельности распространенного рака яичников. // Акушерство и гинекология. – 2019. - №10. – С.66-74
22. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2. – 2019. - Том 9. - С.164–176.
23. Тюляндина А. С., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю. [и др.]. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S2-1. – С. 158-171.

24. Харсиева Л. А., Балаева Р. И., Цицкиева М. М., Плиева А. М. Рак яичников // Научный электронный журнал Меридиан. – 2020. – № 5(39). – С. 69-71.
25. Хохлова С. В. Возможно ли улучшение первичного лечения распространенного рака яичников // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 128-135.
26. Яковлева М.Г., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Берлев И.В. и др. Прогнозирование исхода циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичника. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2023. – Т.19, №1. – С. 35-47
27. Ярмолинская М. И., Молотков А. С., Протасова А. Э. [и др.] Рак яичника у больных эндометриозом // Онкогинекология. – 2018. – № 3(27). – С. 23-31.
28. Abu-Rustum N.R, Rhee E.H., Chi D.S., Sonoda Y., Gemignani M., Barakat R.R. Subcutaneous tumor implantation after laparoscopic procedures in women with malignant disease. // Obstetrics and gynecology. – 2004. - Vol.103 (3). – P.480–487.
29. Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Chi D.S, Teoman H., Dizon D.S., Venkatraman E., Barakat R.R. The effects of CO2 pneumoperitoneum on the survival of women with persistent metastatic ovarian cancer. // Gynecologic oncology. – 2003. - Vol.90. – P.431–434.
30. Alessi A., Martinelli F., Padovano B., Serafini G., Lorusso D., Lorenzoni A. Ditto A., Lecce F., Mira M., Donfrancesco C., Raspagliesi F., Crippa F. FDG-PET/CT to predict optimal primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: preliminary results. // Tumori. – 2016. - Vol.102(1). - P.103–107.
31. Aletti G.D, Dowdy S.C., Gostout B.S., Jones M.B., Stanhope C.R., Wilson T.O., Podratz K.C., Cliby W.A. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. // Obstetrics and gynecology. – 2006. - Vol.107. – P.77–85.

32. Aletti G.D, Santillan A., Eisenhauer E.L., Hu J., Aletti G., Podratz K.C., Bristow R.E., Chi D.S., Cliby W.A. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk adjusted model. // *Gynecologic oncology*. – 2007. - Vol.107(1). – P.99–106.
33. Aletti G.D., Eisenhauer E.L., Santillan A., Axtell A., Aletti G., Holschneider C., Chi D.S., Bristow R.E., Cliby W.A. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. // *Gynecologic oncology*. – 2011. - Vol.120(1). – P.23-28.
34. Andikyan V., Kim A., Gretz H.F. 3rd, Zakashansky K., Prasad-Hayes M., Beddoe A. M., Dottino P., Mandeli J., Chuang L. Laparoscopic Assessment to Determine the Likelihood of Achieving Optimal Cytoreduction in Patients Undergoing Primary Debulking Surgery for Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 41, № 10. – P. 938-942.
35. Antonio C. C. P., Alida G. G., Elena G. G., Rocío G. S., Jerónimo M. G., Luis A. R. J., Aníbal N. D., Francisco B. V., Jesús G. R. Á., Pablo R. R., José G. M. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. // *Annals of surgical oncology*. – 2022. - Vol. 29, №4. – P. 2617-2625.
36. Armstrong D. K., Alvarez R. D., Bakkum-Gamez J. N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A., et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 191–226.
37. Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N., et al. NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 1.2019. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2019. – Vol.17(8). – P.896–909.
38. Ayub T.H., Keyver-Paik M.D., Debald M., Rostamzadeh B., Thiesler T., Schröder L., Barchet W., Abramian A., Kaiser C., Kristiansen G., Kuhn W., Kübler K. Accumulation of ALDH1-positive cells after neoadjuvant

- chemotherapy predicts treatment resistance and prognosticates poor outcome in ovarian cancer. // *Oncotarget*. - 2015. - Vol.6. – P.16437-16448.
39. Bagul K., Vijaykumar D.K., Rajanbabu A., Antony M.A., Ranganathan V. Advanced Primary Epithelial Ovarian and Peritoneal Carcinoma-Does Diagnostic Accuracy of Preoperative CT Scan for Detection of Peritoneal Metastatic Sites Reflect into Prediction of Suboptimal Debulking? A Prospective Study. // *Indian journal of surgical oncology*. – 2017. - Vol.8(2). - P.98–104.
40. Bozkurt M., Doganay S., Kantarci M., Yalcin A., Eren S., Atamanalp S.S., Yuce I., Yildirgan M.I. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. // *European journal of radiology*. – 2011. - Vol.80(2). - P.224-228.
41. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis // *Gynecologic oncology*. — 2006. — Vol. 103. — P. 1070—1076.
42. Bristow R.E., Duska L.R., Lambrou N.C., Fishman E.K., O'Neill M.J., Trimble E.L., Montz F.J. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma using computed tomography. // *Cancer*. - 2000. – Vol.89. – P.1532–1540.
43. Bristow R.E., Eisenhauer E.L, Santillan A., Chi D.S. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. // *Gynecologic oncology*. – 2007. – Vol.104. – P.480-490.
44. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis // *Journal of clinical oncology*. — 2002. — Vol. 20. — P. 1248—1259.
45. Brown J., Barr A., Zhang Y., Davidson B., Secord A. A., Drury L., et al. A Multi-Institutional Study of Minimally Invasive Surgery Compared to Laparotomy for Interval Debulking After Neoadjuvant Chemotherapy in

- Women With Advanced Ovarian Cancer. // *Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 162. – P. S20.
46. Brun J.L., Rouzier R., Uzan S., Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. // *Gynecologic oncology*. – 2008. – Vol.110. – P.354-359.
47. Bryant A., Grayling M., Elattar A., Gajjar K., Craig D., Vale L., Naik R. Residual Disease After Primary Surgical Treatment for Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Part 2: Network Meta-analysis Incorporating Expert Elicitation to Adjust for Publication Bias. // *American Journal of Therapeutics*. – 2023. – Vol. 30, № 1. – P. e56-e71.
48. Castellucci P., Perrone A.M., Picchio M., Ghi T., Farsad M., Nanni C., Messa C., Meriggiola M.C., Pelusi G., Al-Nahhas A., Rubello D., Fazio F., Fanti S. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. // *Nuclear medicine communications*. - 2007. - Vol.28. - P.589–595.
49. Chandrashekhara S.H., Thulkar S., Srivastava D.N., Kumar L., Hariprasad R., Kumar S., Sharma M.C. Preoperative evaluation of peritoneal deposits using multidetector computed tomography in ovarian cancer. // *The British journal of radiology*. - 2011. - Vol.84. - P.38–43.
50. Chang S.-J., Bristow R.E., Ryu H.-S. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. // *Annals of surgical oncology*. – 2012. – Vol.19. – P.4059–4067.
51. Chang S.-J., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. // *Gynecologic oncology*. - 2013. – Vol.130. – P.493–498.
52. Chereau E., Ballester M., Selle F., Cortez A., Darai E., Rouzier R. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting

- resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2010. - Vol.202. - P.178.e1–178.e10.
53. Chesnais M., Lecuru F., Mimouni M., Ngo C., Fauconnier A., Huchon C. A pre-operative predictive score to evaluate the feasibility of complete cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer. // *PloS one*. – 2017. - Vol.12(11) – P.e0187245.
54. Chi D.S, Zivanovic O., Palayekar M.J., Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Levine D.A., Leitao M.M., Brown C.L., Barakat R.R. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. // *Gynecologic oncology*. – 2009. – Vol.112. – P.6-10.
55. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J., Huh J., Haddad L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Levine D.A., Hensley M., Barakat R.R. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? // *Gynecologic oncology*. — 2006. — Vol. 103. — P. 559–564.
56. Chi D.S., Franklin C.C., Levine D.A., Akselrod F., Sabbatini P., Jarnagin W.R., DeMatteo R., Poynor E.A., Abu-Rustum N.R., Barakat R.R. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. // *Gynecologic oncology*. - 2004. – Vol.94. – P.650–654.
57. Chi D.S., Venkatraman E.S., Masson V., Hoskins W.J. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. // *Gynecologic oncology*. – 2000. – Vol.77. – P.227–231.
58. Clavien P.A., Barkun, J., de Oliveira M. L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol. 250(2). – P.187-196.

59. Coakley F.V., Choi P.H., Gougoutas C.A., Pothuri B., Venkatraman E., Chi D.S., Bergman A., Hricak H. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. // *Radiology*. – 2002. - Vol.223. - P.495–499.
60. Coleridge S. L., Bryant A., Kehoe S., Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – Vol. 2. – P. 2.
61. Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., Morice P., Pignata S., Ray-Coquard I., Vergote I., Baert T., Belaroussi I., Dashora A., Olbrecht S., Planchamp F., Querleu D. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. // *Annals of oncology*. – 2019. – Vol.30(5). – P.672–705.
62. Colombo P.E, Labaki M., Fabbro M., Bertrand M., Mourregot A., Gutowski M., Saint-Aubert B., Quenet F., Rouanet P., Mollevi C. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. // *Gynecologic oncology*. – 2014. – Vol.135. – P.223-230.
63. Costales A., Crane E., Chambers L., Debernardo R., Ricci S., Rose P., et al. Laparoscopic Predictability of Minimally Invasive Interval Debulking in Advanced Ovarian Cancer: The Miid-Soc Trial. // *Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 162. – P. 19–20.
64. da Costa A.A., Valadares C.V., Baiocchi G., Mantoan H., Saito A., Sanches S., Guimarães A.P., Achatz M.I.W. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery and the risk of platinum resistance in epithelial ovarian cancer. // *Annals of surgical oncology*. – 2015. – Vol.22(3). - P. S971-S978.
65. De Iaco P., Musto A., Orazi L., Zamagni C., Rosati M., Allegri V., Cacciari N., Al-Nahhas A., Rubello D., Venturoli S., Fanti S. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in

- different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. // European journal of radiology. - 2011. - Vol.80. - P.98–103.
66. Dowdy S.C., Mullany S.A., Brandt K.R., Huppert B.J., Cliby W.A. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. // Cancer. – 2004. – Vol.101. – P.346–352.
67. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: 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. – Vol.115(6). – P.1234-1244.
68. Ehmann S., Shay K., Zhou Q., Iasonos A., Sonoda Y., Gardner G. J., Long Roche K., Zammarrelli W. A. 3rd, Yeoushoua E., O'Cearbhaill R. E., Zivanovic O., Chi D. S. Outcomes and long-term follow-up by treatment type for patients with advanced-stage ovarian cancer managed at a tertiary cancer center: A Memorial Sloan Kettering Cancer Center Team Ovary study. // Gynecologic Oncology. – 2023. – Vol. 169. – P. 118-124.
69. Eisenkop S.M., Friedman R.I., Wang H.J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. // Gynecologic oncology. – 1998.- Vol.69. – P.103–108.
70. Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Friedman R.L., Lin W.-C.M., Pisani A.L., Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. // Gynecologic oncology. – 2003. – Vol.90(2) – P.390–396.
71. Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B.A., Hatem M., Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. // The

- Cochrane database of systematic reviews. – 2011. – Vol.2011(8). – P.CD007565.
72. Engbersen M. P., Lahaye M. J., Lok C. A. R., Koole S. N., Sonke G. S., Beets-Tan R. G. H., Van Driel W. J. Peroperative scoring systems for predicting the outcome of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer - A systematic review. // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 47, № 8. – P. 1856-1861.
 73. Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., Alvarez-Moreno E., De Haro M., Gonzalez-Cortijo L., Hernandez-Cortes G., Martinez-Vega V., Sainz De La Cuesta R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. // *European radiology*. – 2013. - Vol.23(9). - P.2636-2642.
 74. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. // *Annals of surgical oncology*. – 2006. – Vol.13. – P.1156-1161.
 75. Fagotti A., Fanfani F., Ludovisi M. Voi R.L., Bifulco G., Testa A.C., Scambia G. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. // *Gynecologic oncology*. – 2005. – Vol.96. – P.729–735.
 76. Fagotti A., Fanfani F., Vizzielli G., Gallota V., Ercoli A., Paglia A., Costantini B., Vigliotta M., Scambia G., Ferrandina G. Should laparoscopy be included in the work up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? // *Gynecologic oncology*. - 2010. - Vol.116. - P.72-77.
 77. Fagotti A., Ferrandina G., Vizzielli G., Fanfani F., Gallotta V., Chiantera V., Costantini B., Margariti P.A., Alletti S.G., Cosentino F., Tortorella L., Scambia G. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with

- high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. //European journal of cancer. – 2016. – Vol.59. – P.22–33.
78. Fagotti A., Ferrandina M. G., Vizzielli G., Pasciuto T., Fanfani F., Gallotta V., Margariti P. A., Chiantera V., Costantini B., Gueli Alletti S., Cosentino F., Scambia G. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). // International Journal of Gynecological Cancer. – 2020. – Vol. 11. – P. 1657-1664.
 79. Fagotti A., Vizzielli G, De Iaco P, Surico D., Buda A., Mandato V.D., Petruzzelli F., Ghezzi F., Garzarelli S., Mereu L., Viganò R., Tateo S., Fanfani F., Scambia G. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. // American journal of obstetrics and gynecology. – 2013. – Vol.209. P.462.e1-462.e11.
 80. Fagotti A., Vizzielli G., Fanfani F., Costantini B., Ferrandina G., Gallotta V., Alletti S.G., Tortorella L., Scambia G. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. // Gynecologic oncology. – 2013. – Vol.131. – P.341–346.
 81. Ferrandina G., Sallustio G., Fagotti A., Vizzielli G., Paglia A., Cucci E., Margariti A., Aquilani L., Garganese G., Scambia G. Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective trial. // British journal of cancer. - 2009. - Vol.101. - P.1066–1073.
 82. Fleming N.D., Nick A.M., Coleman R.L., Westin S.N., Ramirez P.T., Soliman P.T., Fellman B., Meyer L.A., Schmeler K.M., Lu K.H., Sood A.K. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. // Obstetrics and gynecology. – 2018. - Vol.132. - P.545-554.
 83. Fotopoulou C., Planchamp F., Aytulu T., Chiva L., Cina A., Ergönül Ö., Fagotti A., Haidopoulos D., Hasenburg A., Hughes C., Knapp P., Morice P.,

- Schneider S., Sehouli J., Stamatakis E., Suria S., Taskiran C., Trappe R.U., Campbell J. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2021. – Vol. 31, №9. - P. 1199-1206.
84. Fujii S., Matsusue E., Kanasaki Y., Kanamori Y., Nakanishi J., Sugihara S., Kigawa J., Terakawa N., Ogawa T. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. // *European radiology*. - 2008. - Vol.18(1). - P.18–23.
85. Gadducci A., Cosio S., Zizioli V., Notaro S., Tana R., Panattoni A., Sartori E. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery. // *International journal of gynecological cancer*. - 2017. - Vol.27(1). – P.28–36.
86. Gadelhak B., Tawfik A.M., Saleh G.A., Batouty N.M., Sobh D.M., Hamdy O., Refky B. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. // *Abdominal radiology (New York)*. – 2019. - Vol.44(6). - P.2254-2261.
87. Gasowska-Bodnar A., Bodnar L., Dabek A., Cichowicz M., Jerzak M., Cierniak S., Kozłowski W., Baranowski W. Survivin expression as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. // *International journal of gynecological cancer*. - 2014. – Vol.24. – P.687-696.
88. Gasparri M.L., Panici P.B., Papadia A. Primary chemotherapy versus primary surgery for ovarian cancer. // *Lancet*. – 2015. – Vol.386(10009). – P.2142–2143.
89. Ghisoni E., Katsaros D., Maggiorotto F., Aglietta M., Vaira M., De Simone M., Mittica G., Giannone G., Robella M., Genta S., Lucchino F., Marocco F.,

- Borella F., Valabrega G., Ponzone R. A predictive score for optimal cytoreduction at interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer: a two-centers experience. // *Journal of ovarian research.* – 2018. - Vol.11:42 – P.1-7.
90. GoÂmez-Hidalgo N.R., Martinez-Cannon B.A., Nick A.M., Lu K.H., Sood A.K., Coleman R.L. Ramirez P.T. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. // *Gynecologic oncology.* – 2015. – Vol.137(3). – P.553-558.
91. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma // *National Cancer Institute monograph.* — 1975. — Vol. 42. — P. 101-104.
92. Gu P., Pan L.L., Wu S.Q. Sun L., Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. // *European journal of radiology.* – 2009. - Vol.71. – P.164–174.
93. Günakan E., Tohma Y. A., Tunç M., Akıllı H., Şahin H., Ayhan A. Factors associated with surgical morbidity of primary debulking in epithelial ovarian cancer. // *Obstetrics & Gynecology Science.* – 2020. – Vol. 63, № 1. – P. 64-71.
94. Heitz F., Harter P., Alesina P.F., Martin K. W., Lorenz D., Groeben H., Heikaus S., Fisseler-Eckhoff A., Schneider S., Ataseven B., Kurzeder C., Prader S., Beutel B., Traut A., du Bois A. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery. // *Gynecologic oncology.* – 2016. – Vol.141. – P.264-270.
95. Horowitz N.S. Miller A., Rungruang B., Richard S.D., Rodriguez N., Bookman M.A., Hamilton C.A., Krivak T.C., Maxwell G.L. 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. // *Journal of clinical oncology*. - 2015. – Vol. 33(8). – P.937-943.
96. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T., Omura G.A. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. // *Gynecologic oncology*. - 1992. – Vol.47. – P.159–166.
97. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F., Homesley H.D., Creasman W.T., Berman M., Ball H., Berek J.S. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 1994. — Vol. 170. — P.974-979.
98. Hudry D., Bécourt S., Scambia G., Fagotti A. Primary or Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer: a Personalized Decision-a Literature Review. // *Current Oncology Reports*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1661-1668.
99. Hynninen J., Kempainen J., Lavonius M., Virtanen J., Matomäki J., Oksa S., Carpén O., Grénman S., Seppänen M., Auranen A. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. // *Gynecologic oncology*. – 2013. - Vol.131. – P.389-394.
100. Ibeanu O.A., Bristow R.E. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. // *International journal of gynecological cancer*. - 2010. – Vol.20. – P. S1–S11.
101. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. // *Cancer treatment and research*. – 1996. – Vol.82. – P.359-374.
102. Javadi S., Ganeshan D.M., Qayyum A., Iyer R.B., Bhosale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system and the role of imaging. // *AJR. American journal of roentgenology*. - 2016. - Vol.206(6). – P.1351-1360.
103. Jiang R., Zhu J., Kim J.W., Liu J., Kato K., Kim H.S., Zhang Y., Zhang P., Zhu T., Aoki D., Yu A., Chen X., Wang X., Zhu D., Zhang W., Jia H., Shi T.,

- Gao W., Yin S., Feng Y., Xiang L., Okamoto A., Zang R. Study of upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with stage IIIC and IV ovarian cancer, SGOG SUNNY (SOC-2) trial concept. // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2020. - Vol. 31, №5. – P.e86
104. Jones N.L., Chen L., Chatterjee S., Tergas A.I., Burke W.M., Hou J.Y., Ananth C.V., Neugut A.I., Hershman D.L., Wright J.D. National Trends in Extended Procedures for Ovarian Cancer Debulking Surgery. // *International journal of gynecological cancer*. – 2018. – Vol. 28. – P. 19–25.
105. Juretzka M.M., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Downey R.J., Flores R.M., Park B.J., Hensley M.L., Barakat R.R., Chi D.S. The impact of video-assisted thoracic surgery (VATS) in patients with suspected advanced ovarian malignancies and pleural effusions. // *Gynecologic Oncology*. – 2007. – Vol.104. – P.670–674.
106. Kang S, Kim T-J, Nam B-H, Seo S-S, Kim B-G, Bae D-S. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. // *Journal of surgical oncology*. – 2010. – Vol.101(1). – P.13-17.
107. Kang S. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence? // *Lancet*. – 2015. – Vol.386. – P.223-224.
108. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C., Kitchener H., Lopes T., Luesley D., Perren T., Bannoo S., Mascarenhas M., Dobbs S., Essapen S., Twigg J., Herod J., McCluggage G., Parmar M., Swart A.-M. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open label, randomised, controlled, non-inferiority trial. // *Lancet*. – 2015. – Vol.386(9990). – P.249-257.
109. Kengsakul M., Nieuwenhuyzen-de Boer G. M., Udomkarnjananun S., Kerr S. J., Niehot C. D., van Beekhuizen H. J. Factors predicting postoperative morbidity after cytoreductive surgery for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. e53.

110. Kim M. S., Noh J. J., Lee Y. Y. En bloc pelvic resection of ovarian cancer with rectosigmoid colectomy: a literature review. // *Gland Surgery*. – 2021. – Vol. 10, № 3. P. 1195-1206.
111. Kim S.R., Kotsopoulos J., Sun P., Bernardini M.Q., Laframboise S., Ferguson S.E., Rosen B., Narod S.A., May T. The Impacts of Neoadjuvant Chemotherapy and of Cytoreductive Surgery on 10-Year Survival from Advanced Ovarian Cancer. // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2021. – Vol.153. – P. 417–423.
112. Kim W.H., Won K.S., Zeon S.K., Ahn B.-C., Gayed I.W. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer. Enhanced CT versus 18F-FDG PET/CT. // *Clinical nuclear medicine*. - 2013. - Vol.38. - P.93–97.
113. Kitajima K., Tanaka U., Ueno Y., Maeda T., Suenaga Y., Takahashi S., Deguchi M., Miyahara Y., Ebina Y., Yamada H., Tsurusaki M., Tamaki Y., Sugimura K. Role of diffusion weighted imaging and contrast-enhanced MRI in the evaluation of intrapelvic recurrence of gynecological malignant tumor. // *PLOS One*. – 2015. - Vol.10(1). - P.1-11.
114. Klumpp B.D., Schwenzer N., Aschoff P., Miller S., Kramer U., Claussen C.D., Bruecher B., Koenigsrainer A., Pfannenbergl C., Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. // *Abdominal imaging*. – 2013. - Vol. 38. - P.64–71.
115. Knisely A., Gamble C. R., St Clair C. M., Hou J. Y., Khoury-Collado F., Gockley A. A., Wright J. D., Melamed A. The Role of Minimally Invasive Surgery in the Care of Women with Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 537-543.
116. Kobal B., Noventa M., Cvjeticanin B., Barbic M., Meglic L., Herzog M., Bordi G., Vitagliano A., Saccardi C., Sko E. Primary debulking surgery versus primary neoadjuvant chemotherapy for high grade advanced stage ovarian cancer: comparison of survivals. // *Radiology and oncology*. – 2018. – Vol. 52(3). – P.307-319.

117. Kumari A., Thakur M., Saha S. C., Suri V., Prasad G. R. V., Patel F. D., Radhika S. To compare the optimal cytoreduction rate in advanced epithelial ovarian cancer stage III/IV after 3 versus 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2021. – Vol. 41, № 4. – P. 616-620.
118. Kyriazi S., Kaye S.B., de Souza N.M. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases—current and emerging techniques. // *Nature reviews. Clinical oncology*. - 2010. - Vol.7. - P.381–393.
119. Laghi A, Bellini D, Rengo M., Accarpio F., Caruso D., Biacchi D., Giorgio A.D., Sammartino P. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. // *La Radiologia medica*. - 2017. - Vol. 22(1). - P.1-15.
120. Lavoue V., Huchon C., Akladios C., Alfonsi P., Bakrin N., Ballester M., Bendifallah S., Bolze P. A., Bonnet F., Bourgin C., Chabbert-Buffet N., Collinet P., Courbiere B., De la Motte Rouge T., Devouassoux-Shisheboran M., Falandry C., Ferron G., Fournier L., Gladieff L., Golfier F., Gouy S., Guyon F., Lambaudie E., Leary A., Lecuru F., Lefrere-Belda M. A., Leblanc E., Lemoine A., Narducci F., Ouldamer L., Pautier P., Planchamp F., Pouget N., Ray-Coquard I., Rousset-Jablonski C., Senechal-Davin C., Touboul C., Thomassin-Naggara I., Uzan C., You B., Daraï E. Management of epithelial ovarian cancer. Short text drafted from the French joint recommendations of FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY. // *Bull Cancer*. – 2019. – Vol. 106, № 4. – P. 354-370.
121. Lee Y. J., Chung Y. S., Lee J. Y., Nam E. J., Kim S. W., Kim Y. T., Kim S. Role of diagnostic laparoscopy in deciding primary treatment in advanced-stage ovarian cancer. // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2023. – Vol. 34, № 2. – P. e17.
122. Leiserowitz G.S., Lin J.F., Tergas A.I., Cliby W.A., Bristow R.E. Factors predicting use of neoadjuvant chemotherapy compared with primary

- debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. A national cancer database study. // International journal of gynecological cancer. – 2017.- Vol.27. – P.675-683.
123. Lelievre L., Paterlini-Brechot P., Camatte S., Tartour E., Aggerbeck M., Vilde F., Lecuru F. Effect of laparoscopy versus laparotomy on circulating tumor cells using isolation by size of epithelial tumor cells. // International journal of gynecological cancer. – 2004. – Vol.14. – P.229–233.
124. Lluca A., Serra A., Rivadulla I., Gomez L., Escrig J. and MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. // World Journal of Surgical Oncology. – 2018. – Vol.16. – P.37.
125. Lopez-Lopez V., Cascales-Campos P.A., Gil J., Frutos L., Andrade R.J., Fuster-Quiñonero M., Feliciangeli E., Gil E., Parrilla P. Use of (18)F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. // European journal of radiology. – 2016. - Vol.85. – P.1824–1828.
126. Low R.N., Barone R.M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. // Annals of surgical oncology. – 2015. - Vol. 22(5). - P.1708-1715.
127. Lyons Y. A., Reyes H. D., McDonald M. E., Newtonson A., Devor E., Bender D. P., Goodheart M. J., Gonzalez Bosquet J. Interval debulking surgery is not worth the wait: a National Cancer Database study comparing primary cytoreductive surgery versus neoadjuvant chemotherapy. // International journal of gynecological cancer. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 845-852.

128. Mahmood R. D., Morgan R. D., Edmondson R. J., Clamp A. R., Jayson G. C. First-Line Management of Advanced High-Grade Serous Ovarian Cancer. // *Current Oncology Reports*. – 2020 – Vol.22. – P.64.
129. Margrit M. J., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Downey R.J., Flores R.M., Park B.J., Hensley M.L., Barakat R.R., Chi D.S. The impact of video-assisted thoracic surgery (VATS) in patients with suspected advanced ovarian malignancies and pleural effusions. // *Gynecologic Oncology*. – 2007. – Vol.104. – P.670–674.
130. Mariani M, McHugh M, Petrillo M, Sieber S., He S., Andreoli M., Wu Z., Fiedler P., Scambia G., Shahabi S., Ferlini C. HGF/c-Met axis drives cancer aggressiveness in the neoadjuvant setting of ovarian cancer. // *Oncotarget*. – 2014. – Vol.5. – P.4855-4867.
131. Marrelli D., Ansaloni L., Federici O., Asero S., Carbone L., Marano L., Baiocchi G., Vaira M., Coccolini F., Di Giorgio A., Framarini M., Gelmini R., Palopoli C., Accarpio F., Fagotti A. Cytoreductive Surgery (CRS) and HIPEC for Advanced Ovarian Cancer with Peritoneal Metastases: Italian PSM Oncoteam Evidence and Study Purposes. // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 6, №14 (23) – P.6010.
132. Medina-Franco H., Gonzalez R.C., Lambreton-Hinojosa F., Fimbres-Morales A., Vargas-Siordia J.-C. Neoadjuvant chemotherapy increases R0 cytoreduction rate but does not improve final outcome in advanced epithelial ovarian cancer. // *Annals of surgical oncology*. – 2017. – Vol.24(5). – P.1330-1335.
133. Melamed, A., Hinchcliff, E. M., Clemmer, J. T., Bregar, A. J., Uppal, S., Bostock, I., Schorge J.O., Carmen M.G.D., Rauh-Hain J.A. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States. // *Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol.143(2). – P.236–240.
134. Menon U., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Singh N., Ryan A., Karpinskyj C., Carlino G., Taylor J., Massingham S. K., Raikou M., Kalsi J. K., Woolas R., Manchanda R., Arora R., Casey L., Dawnay A., Dobbs S., Leeson S.,

- Mould T., Seif M. W., Sharma A., Williamson K., Liu Y., Fallowfield L., McGuire A. J., Campbell S., Skates S. J., Jacobs I. J., Parmar M. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10290. – P. 2182-2193.
135. Meyer L.A., Cronin A.M., Sun C.C., Bixel K., Bookman M.A., Cristea M.C., Griggs J.J., Levenback C.F., Burger R.A., Mantia-Smaldone G., Matulonis U.A., Niland J.C., O'Malley D.M., Wright A.A. Use and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for treatment of ovarian Cancer. // *Journal of clinical oncology*. – 2016. – Vol.34(32). – P.3854–3863.
136. Michielsen K., Vergote I., Op de Beeck K. Amant F., Leunen K., Moerman P., Deroose C., Souverijns G., Dymarkowski S., Keyzer F.D., Vandecaveye V. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG PET/CT. // *European radiology*. – 2014. - Vol.24(4). - P.889-901.
137. Nam E.J., Yun M.J., Oh Y.T., Kim J.W., Kim J.H., Kim S., Jung Y.W., Kim S.W., Kim Y.T. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. // *Gynecologic Oncology*. - 2010. - Vol.116(3). - P.389-394.
138. Narod S.A., Kotsopoulos J., Rosen B., Fan I., Moody J., McLaughlin J.R., Risch H. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. // *Gynecologic Oncology*. – 2016 – Vol.140(1) – P.42–47.
139. Nasser S., Lazaridis A., Evangelou M., Jones B., Nixon K., Kyrgiou M., Gabra H., Rockall A., Fotopoulou C. Correlation of pre-operative CT findings with surgical and histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation. // *Gynecologic Oncology*. – 2016. - Vol.143(2). – P.264-269.

140. Nelson B.E., Rosenfield A.T., Schwartz P.E. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. // *Journal of clinical oncology*. – 1993. – Vol.11. – P.166–172.
141. Nishio S., Ushijima K. Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 7, № 50 (4). – P. 379-386.
142. Nitecki R., Rauh-Hain J. A., Melamed A., Scambia G., Pareja R., Coleman R. L., Ramirez P. T., Fagotti A. Laparoscopic cytoreduction After Neoadjuvant ChEmotherapy (LANCE). // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2020. – Vol. 9. – P. 1450-1454.
143. Nougaret S., Addley H.C., Colombo P.E., Fujii S., Sharif S.S.A., Tirumani S.H., Jardon K., Sala E., Reinhold C. Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. // *Radiographics*. - 2012. - Vol.32. - P.1775-1800.
144. Onda T., Satoh T., Ogawa G., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Mizutani T., Takehara K., Okamoto A., Ushijima K., Kobayashi H., Kawana K., Yokota H., Takano M., Kanao H., Watanabe Y., Yamamoto K., Yaegashi N., Kamura T., Yoshikawa H., Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. // *European journal of cancer*. – 2020. – Vol.130. – P.114–125.
145. Onda T., Satoh T., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Nakamura K., Wakabayashi M., Takehara K., Saito M., Ushijima K., Kobayashi H., Kawana K., Yokota H., Takano M., Takeshima N., Watanabe Y., Yaegashi N., Konishi I., Kamura T., Yoshikawa H. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal

- cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. // *European Journal of Cancer*. – 2016. – Vol.64. – P.22-31.
146. Petrillo M., Ferrandina G., Fagotti A., Vizzielli G., Margariti P.A., Pedone A.L., Nero C., Fanfani F., Scambia G. Timing and pattern of recurrence in ovarian cancer patients with high tumor dissemination treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy. // *Annals of surgical oncology*. – 2013. – Vol.20. – P.3955-3960.
147. Rauh-Hain J.A., Nitschmann C.C., Worley M.J.Jr., Bradford L.S., Berkowitz R.S., Schorge J.O., Campos S.M., del Carmen M.G., Horowitz N.S. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. // *Gynecologic Oncology*. – 2013. – Vol.129. – P.63-68.
148. Rausei S., Uccella S., D'Alessandro V., Gisone B., Frattini F., Lianos G., Rovera F., Boni L., Dionigi G., Ghezzi F. Aggressive surgery for advanced ovarian cancer performed by a multidisciplinary team: A retrospective analysis on a large series of patients. // *Surgery Open Science*. – 2019. – Vol. 30, № 1 (1). – P. 43-47.
149. Reuss A., du Bois A., Harter P., Fotopoulou C., Sehouli J., Aletti G., Guyon F., Stefano Greggi S., Mosgaard B.J., Reinthaller A., Hilpert F., Brittinger C. S., Chi D.S., Mahner S. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). // *International journal of gynecological cancer*. - 2019. - Vol.2. – P.1327–1331.
150. Roque D.M., Buza N., Glasgow M., Bellone S., Bortolomai I., Gasparrini S., Cocco E., Ratner E., Silasi D.-A., Azodi M., Rutherford T.J., Schwartz P.E., Santin A.D. Class III β -tubulin overexpression within the tumor microenvironment is a prognostic biomarker for poor overall survival in ovarian cancer patients treated with neoadjuvant carboplatin/paclitaxel. // *Clinical & experimental metastasis*. – 2014. – Vol.31. – P.101-110.
151. Rosendahl M., Harter P., Bjørn S.F., Høgdall C. Specific regions, rather than the entire peritoneal carcinosis index, are predictive of complete resection and

- survival in advanced epithelial ovarian cancer. // International journal of gynecological cancer. – 2018. – Vol.28(2). – P.316–322.
152. Rutten M.J., Leeflang M.M.G., Kenter G.G., Mol B.W.J., Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. // The Cochrane database of systematic reviews. - 2014. - Vol.2014(2). - CD009786.
153. Rutten M.J., van Meurs H.S., van de Vrie R., Gaarenstroom K.N., Naaktgeboren C.A., van Gorp T., Brugge H.G.T., Hofhuis W., Schreuder H.W.R., Arts H.J.G., Zusterzeel P.L.M., Pijnenborg J.M.A., van Haaften M., Fons G., Engelen M.J.A., Boss E.A., Vos M.C., Gerestein K.G., Schutter E.M.J., Opmeer B.C., Spijkerboer A.M., Bossuyt P.M.M., Mol B. W., Kenter G.G., Buist M.R. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol.35(6). – P.613-621.
154. Schmidt S., Meuli R.A., Ahtari C., Prior J.O. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging. // Clinical Nuclear Medicine. - 2015. - Vol.40(5). - P.371-377.
155. Segura-Sampedro J. J., Morales-Soriano R., Pineño Flores C., Craus-Miguel A., Sugarbaker P. H. Laparoscopy technique in the setting of peritoneal metastases to avoid port site relapse. // Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 37. – P. 101543.
156. Sinukumar S., Rajan F., Mehta S., et al. A comparison of outcomes following total and selective peritonectomy performed at the time of interval cytoreductive surgery for advanced serous epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer - A study by INDEPSO. // European Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 75-81.
157. Song Y. J. Prediction of optimal debulking surgery in ovarian cancer. // Gland Surgery. – 2021. – Vol. 3. – P. 1173-1181.
158. Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V., Pop G., Mehanna Z., Rust E., Aparicio T., Douard R., Benamouzig R., Wind P., Eder V.

- Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. // *European radiology*. – 2012. - Vol.22. - P.1479–1487.
159. Stuart G.C., Kitchener H., Bacon M., du Bois A., Friedlander M., Ledermann J., Marth C., Thigpen T., Trimble E., participants of 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC); Gynecologic Cancer Intergroup. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. // *International journal of gynecological cancer*. – 2011. – Vol.21(4). – P.750-755.
 160. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy: The surgeon's role. // *Langenbeck's archives of surgery*. – 1999. – Vol.384. – P.576–587.
 161. Sugarbaker P.H. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 1999. – Vol.43. – P. S15–S25.
 162. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M., Teitcher J.B., Mironov S., Iyer R.B., Zhou Q., Iasonos A., Paul H., Hosaka M., Aghajanian C.A., Leitao M.M.Jr., Gardner G.J., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Levine D.A., Hricak H., Chi D. S. 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. // *Gynecologic Oncology*. – 2014. - Vol.134(3). – P.455–461.
 163. Sureka B., Meena V., Garg P., Yadav T., Khera P.S. Computed tomography imaging of ovarian peritoneal carcinomatosis: a pictorial review. // *Polish journal of radiology*. – 2018. - Vol.83. - P.500-509.
 164. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Laopaiboon M., Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2009. – Vol.15(2). - CD006014.

165. Tempany C.M.C, Zou K.H., Silverman S.G., Brown D.L., Kurtz A.B., McNeil B.J. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities — Report from the radiological diagnostic oncology group. // *Radiology*. - 2000. - Vol.215. – P.761–767
166. Timmermans M., Sonke G.S., van Driel W.J., Lalisang R.I., Ottevanger P.B., de Kroon C.D., Van de Vijver K.K., van der A.M.A., Kruitwagen R.F. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in FIGO IIIC and IV patients; results from a survey study in the Netherlands. // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. - 2018. - Vol.223. – P.98-102.
167. Tozzi R., Soleymani Majd H., Campanile R. G., Ferrari F. Feasibility of laparoscopic diaphragmatic peritonectomy during Visceral-Peritoneal Debulking (VPD) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer. // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2020. – Vol. 5. – P. e71.
168. Tsili A., Tsampoulas C., Argyropoulou M., Navrozoglou I., Alamanos Y., Paraskevaidis E., Efremidis S.C. Comparative evaluation of multidetector CT and MR imaging in the differentiation of adnexal masses. // *European radiology*. – 2008. - Vol.18 (5). - P.1049–1057.
169. Van de Vrie R., Rutten M.J., Asseler J.D., Leeftang M.M.G., Kenter G.G., Mol B.W.J., Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. - Issue 3. - CD009786.
170. Vergote I., De Wever I., Tjalma W., Van Gramberen M., Decloedt J., van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. // *Gynecologic Oncology*. – 1998. – Vol.71. – P.431–436.
171. Vergote I., Marquette S., Amant F., Berteloot P., Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. // *International journal of gynecological cancer*. – 2005. – Vol.15. – P.776–779.

172. Vergote I., Trope C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H.M., van der Burg M.E.L., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Verleye L., Stuart G.C.E., Pecorelli S., Reed N.S., 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. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. // *The New England journal of medicine*. – 2010. – Vol.363(10). – P.943-953.
173. Vizzielli G., Costantini B., Tortorella L., Petrillo M., Fanfani F., Chiantera V., Ercoli A., Iodice R., Scambia G., Fagotti A. Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer: an exploratory analysis of a single-institution experience. // *Annals of surgical oncology*. - 2014. – Vol.21. - P.3970–3977.
174. Winter W.E., Maxell G.L., Tian C., Carlson J.W., Ozols R.F., Rose P.G., Markman M., Armstrong D.K., Muggia F., McGuire W.P. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. // *Journal of clinical oncology*. - 2007. - Vol.25(24) – P. 3621–3627.
175. Xiao Y., Xie S., Zhang N., Wang J., Lv C., Guo J., Yang Q. Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Surgery in Ovarian Carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics Stages IIIc and IV: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 2018. – Vol.83(3). – P.209–219.
176. Yalcin Y., Tatar B., Erdemoglu E., Erdemoglu E. The parameters to estimate postoperative severe complications classified through Clavien-Dindo after upper abdominal surgery in patients with primary and recurrent ovarian cancer. // *Ginekologia Polska*. – 2019. – Vol. 90, № 10. – P. 557-564.
177. Yao S. E., Tripcony L., Sanday K., Robertson J., Perrin L., Chetty N., Land R., Garrett A., Obermair A., Nascimento M., Tang A., Jagasia N., Singh P., Nicklin J. Survival outcomes after delayed cytoreduction surgery following

- neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. // International journal of gynecological cancer. – 2020. – Vol. 30, № 12. – P. 1935-1942.
178. Zeng S., Yu Y., Cui Y., Liu B., Jin X., Li Z., Liu L. Efficacy and Safety of Minimally Invasive Surgery Versus Open Laparotomy for Interval Debulking Surgery of Advanced Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and A Meta-Analysis. // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol.18. – P. 12:900256.
179. Zhang G.N., Liu H., Huang J.M., Wang L., Zhao J.-S., Li C., Mi K., Zhu Y., Cheng J., Zha X. TP53 K351N mutation-associated platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. // Gynecologic Oncology. – 2014. – Vol.132. – P.752-757.
180. Zivanovic O., Sima C.S., Iasonos A., Hoskins W.J., Pingle P.R., Leitao Jr M.M.M., Sonoda Y., Abu-Rustum N.R., Barakat R.R., Chi D.S. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. // Gynecologic Oncology. – 2010. – Vol.116. – P.351–357.