

А. И. Мелько¹, Е. Ф. Кира¹, И. И. Ушаков²

РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ IV СТАДИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ *Национальный медико-хирургический центр*

им. Н. И. Пирогова Росздрав, Москва

² *Главный военный клинический госпиталь*

им. Н. Н. Бурденко МО РФ, Москва

Цель обзора состояла в оценке эффективности хирургических вмешательств у больных раком яичников IV стадии. Поиск информации осуществляли в ЦНМБ ММА им. И. М. Сеченова, библиотеке Стэнфордского университета и базе данных «Medline». Первичный поиск данных был ограничен только рандомизированными исследованиями, опубликованными с января 1990 г. по февраль 2007 г. В связи с тем что число рандомизированных исследований, посвященных комбинированному лечению рака яичников IV стадии, ограничено, был проведен повторный поиск с расширением временного интервала поиска до 1980—2007 гг. и отбором оригинальных статей, включающих описание гетерогенных групп больных с IV стадией рака яичников («рак яичников III—IV стадии»). Учитывая противоречивость сведений о выживаемости больных раком яичников IV стадии при комбинированном лечении, гетерогенность исследуемых групп больных, разные оценки оптимальности операций, мы провели анализ полученных материалов. Для статистической обработки данных применяли методы непараметрической статистики с расчетом средних величин и критерия Манна—Уитни, так как группы были не связаны между собой. Хирургические вмешательства позволяют увеличить выживаемость больных раком яичников IV стадии только в том случае, если размер резидуальной опухоли не превышает 2 см. Если размер резидуальной опухоли более 2 см, выживаемость больных сравнима с таковой после применения полихимиотерапии. Не найдено контролируемых исследований по оценке эффективности промежуточных циторедуктивных операций в однородных группах больных раком яичников IV стадии.

Ключевые слова: рак яичников IV стадии, хирургическое лечение, эффективность.

В стандарт лечения распространенного рака яичников (РЯ) входят выполнение хирургического вмешательства на первом этапе и дальнейшее проведение химиотерапии с использованием платиносодержащих схем [3]. В мета-анализе, включившем данные о 3000 больных, было показано, что максимальная хирургическая циторедукция и химиотерапия с применением платиносодержащих схем являются двумя основными факторами, определяющими выживаемость при распространенных стадиях РЯ [76].

Целью операции при распространенных стадиях злокачественных новообразований яичников является достижение оптимального размера резидуальной опухоли. Согласно Международному консенсусу по раку яичников (1998) оптимальным для резидуальной опухоли считается размер 1 см и менее [11]. Если позитивное значение хирургического этапа в лечении больных РЯ I—III стадии несомненно, то роль операции в комбинированном лечении больных с IV стадией остается достаточно спорной [2; 3; 11; 62]. Это обусловлено результатами крупного метаанализа, в котором при включении в исследуемую

группу больных РЯ IV стадии роль комбинированного лечения (операция + химиотерапия) нивелировалась по сравнению с химиотерапией [36].

В лечении больных диссеминированным РЯ важность хирургического этапа обусловлена не только выполнением максимальной циторедукции, но и возможностью наиболее точного определения стадии. Стандартный объем операции включает в себя выполнение экстирпации матки с придатками и резекцию большого сальника или выполнение максимально возможной циторедуктивной операции [3; 12]. В большинстве исследований показано, что размер резидуальной опухоли является независимым фактором прогноза у больных РЯ III—IV стадии, получавших полихимиотерапию на основе препаратов платины [5; 13; 17; 29; 31; 34; 43; 59; 78; 81]. В 2007 г. это положение было подтверждено G. D. Aletti и соавт. для РЯ IV стадии [6]. R. Bristow и соавт. (2002) в крупном метаанализе выявили, что при распространенном РЯ увеличение числа больных с максимальной циторедукцией на 10% приводит к повышению медианы общей выживаемости на 6,3% [25]. Полагают, что чем меньше остаточная опухоль, тем выше выживаемость. Общая 5-летняя выживаемость больных РЯ IV стадии составляет 13,7% с

оптимальной резидуальной опухолью и 0 — с субоптимальной [80].

В 10-летнем ретроспективном исследовании выживаемости больных РЯ IV стадии показано, что при резидуальной опухоли менее 2 см медиана общей продолжительности жизни составила 37 мес против 17 мес при остаточной опухоли более 2 см [50]. В исследовании с однородной группой больных РЯ IV стадии медиана общей 5-летней продолжительности жизни достигла 28,4 мес при оптимальной циторедуктивной операции и 14,7 мес — при субоптимальном хирургическом вмешательстве [78]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [21; 58; 79]. Наилучшие результаты комбинированного лечения РЯ IV стадии были продемонстрированы в исследованиях, выполненных G. D. Aletti (2007), а также R. E. Bristow и соавт. (1999) [6; 16]. В этих исследованиях у больных с оптимальной хирургической циторедукцией медиана общей продолжительности жизни была одинаковой и достигла 38,4 мес, а при субоптимальной операции — соответственно 12,0 и 10,3 мес [6; 16].

Однако в работах J. M. Estes и соавт. (2005), Y. Brunscholz и соавт. (2005), H. M. Goodman и соавт. (1992) не получено различий по общей выживаемости при различных резидуальных опухолях, а H. Bonnefoi и соавт. (1999) в крупной когорте больных РЯ IV стадии не подтвердили, что размер резидуальной опухоли служит фактором прогноза [14; 18; 26; 32]. Это только одно из противоречий в оценке влияния первичных хирургических вмешательств на выживаемость при РЯ IV стадии, относящееся к очень малой и прогностически наиболее благоприятной группе больных — с резидуальной опухолью менее 1 или 2 см.

В связи с незначительным числом исследований с участием больных с IV стадией заболевания довольно часто при выборе программы лечения на эту группу больных экстраполируются результаты, полученные при анализе гетерогенных групп, включающих больных РЯ III и IV стадий. Однако во всех гетерогенных группах преобладают пациентки с III стадией заболевания [1; 20; 26; 27; 31; 37; 47; 51; 52; 55—57; 60; 64; 66—70; 73; 74; 77]. Удельный вес больных РЯ с отдаленными метастазами в этих группах составляет от 3,8 до 56,2% [33; 66]. В среднем доля больных РЯ IV стадии в гетерогенных группах составляет $17,9 \pm 2,6\%$, в то время как доля пациенток с другими стадиями — $82,1 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$). Поэтому смешанные группы в большей степени отражают результаты лечения больных РЯ без отдаленных метастазов, для которых наиболее эффективна программа, сочетающая в себе операцию и химиотерапию.

Отсутствие ясности в целесообразности применения стандарта лечения операция + химиотерапия у больных РЯ IV стадии обусловлено еще несколькими причинами. Одна из них — низкий процент выполнения первичных оптимальных циторедуктивных операций и операций при резидуальной опухоли 2 см. При IV стадии злокаче-

ственных новообразований яичников оптимальная циторедуктивная операция выполняется в 16—49,0% случаев [5; 6; 16; 59; 72; 80]. В среднем резидуальная опухоль 1 см и менее наблюдается у 27% больных РЯ IV стадии.

Таким образом, «стандарт лечения» больных РЯ выполняется менее чем у $1/3$ пациенток с отдаленными метастазами. Как известно, «стандарт лечения» — это лучший метод, обеспечивающий наиболее высокие показатели эффективности различных лечебных программ [4]. Операции при резидуальных опухолях менее 2 см выполняются несколько чаще, чем оптимальные хирургические вмешательства при IV стадии распространенности злокачественных опухолей яичников — в 14—45% случаев [1; 14; 21; 32; 50; 58; 59]. У этой категории больных резидуальная опухоль менее 2 см отмечается в среднем не более чем в 32% случаев. Это свидетельствует о том, что у большинства больных РЯ IV стадии имеются субоптимальные резидуальные опухоли.

В значительной части работ, посвященных хирургическим вмешательствам при РЯ IV стадии, сравниваются оптимальные и субоптимальные операции и приводятся доказательства большей эффективности лечения при оптимальной резидуальной опухоли. Однако это не решает основной проблемы — оценки роли хирургического вмешательства и эффективности комбинированного лечения во всей когорте больных РЯ IV стадии, так как более чем у 70% из них имеется остаточная опухоль, превышающая 1 см. Оценка эффективности комбинированного лечения, роли хирургических вмешательств проводится путем сравнения результатов лечения всех оперированных больных с результатами лечения неоперированных. Сравнению результатов лечения этих групп посвящены немногочисленные исследования. В литературе имеются данные по общей выживаемости неоперированных больных РЯ, полученные в нескольких исследованиях [7; 40; 48; 53; 68].

При анализе общей выживаемости больных с субоптимальной остаточной опухолью и неоперированных больных, получавших платиносодержащие схемы химиотерапии, не выявлено статистически значимых различий по медиане общей продолжительности жизни при сравнении этих групп. Медиана общей продолжительности жизни при комбинированном лечении больных с субоптимальной резидуальной опухолью составила $18,6 \pm 2,5$ мес, при полихимиотерапии — $14,3 \pm 3,3$ мес ($p = 0,6$). Значительное число субоптимальных циторедуктивных операций при IV стадии, вероятно, нивелирует влияние первичного хирургического вмешательства на выживаемость общей когорты больных распространенным РЯ. В одном крупном метаанализе, включившем данные 58 исследований, в которых в общей сложности участвовали 6962 пациентки, установлено, что хирургическое вмешательство и платиносодержащая химиотерапия имеют прогностическое значение для выживаемости больных диссеминированным РЯ.

Однако при включении в статистический анализ данных обо всех больных с IV стадией заболевания влияние хирургической циторедукции выходило за пределы статистической значимости и теряло прогностическое значение для больных этой группы [36]. В 2002 г. R. E. Bristow и соавт. было показано, что увеличение доли больных с IV стадией на 10% приводит к снижению медианы общей выживаемости в когорте диссеминированного РЯ на 13,7% [17].

Указанные факты не умаляют роли хирургических вмешательств у больных РЯ IV стадии, а подчеркивают отличия этой группы от групп с другими стадиями и важность химиотерапии для этих пациентов. В одном из исследований показано, что в группе больных РЯ IV стадии, которым выполнялись биопсия опухоли или паллиативные операции, полная регрессия опухоли достигается в 35% случаев в результате применения платиносодержащих схем цитостатической терапии [40]. Этот показатель сравним с таковым в случае применения оптимальных циторедуктивных операций при РЯ IV стадии [6; 16; 59; 72; 78; 80]. Данное положение не относится к другим стадиям, при которых частота первичных оптимальных хирургических вмешательств значительно выше.

Частота выполнения операций с резидуальной опухолью менее 1 и 2 см в гомогенных группах больных РЯ IV стадии была статистически значимо ниже, чем в гетерогенных группах, включающих больных с III—IV стадией заболевания ($p < 0,05$). Этот факт служит причиной дополнительного выделения больных РЯ IV стадии в отдельную группу с особенностями лечения, обусловленными не только биологическими свойствами опухоли, наличием отдаленных метастазов, но и техническими трудностями выполнения оптимальных хирургических вмешательств в брюшной полости.

Одним из способов увеличения частоты минимальных резидуальных опухолей при комбинированном лечении распространенного РЯ является неоадьювантная химиотерапия. Неоадьювантное цитостатическое лечение позволяет достичь оптимальной резидуальной опухоли в 41,5—95% случаев у больных с III—IV стадиями [8; 22; 27; 33; 35; 42; 44; 46; 51; 54; 61; 65; 71; 74; 75; 77]. В среднем частота оптимальных циторедуктивных операций после неоадьювантной химиотерапии составляет $70,0 \pm 2,3\%$, что статистически значимо выше частоты оптимальных операций при первичном хирургическом лечении — $45,2 \pm 6,9\%$ ($p < 0,001$).

Частота резидуальной опухоли менее 2 см в группе неоадьювантного лечения достигалась в 22,7—94,1% хирургических вмешательств [1; 7; 10; 19; 23; 37; 38; 44; 45; 47—49; 52; 54—56; 60; 64; 68—70; 73]. В среднем резидуальная опухоль менее 2 см была у $63,0 \pm 4,5\%$ пациенток. Аналогичный показатель при первичной циторедуктивной операции составил $44,1 \pm 5,5\%$ ($p = 0,01$).

Увеличение частоты оптимальных циторедуктивных операций после неоадьювантного лечения не привело

к ожидаемому увеличению продолжительности жизни больных [7; 8; 19; 23; 27; 33; 37; 38; 45; 48; 51; 53; 55; 56; 63; 64; 66; 67; 70; 73; 74; 77]. По данным разных авторов, в группе комбинированного лечения с неоадьювантной цитостатической терапией наименьшая медиана общей продолжительности жизни составила 10,2 мес, наибольшая — 41,7 мес [45; 48].

Только в двух исследованиях отмечены статистически значимые различия по общей продолжительности жизни между группами первичного хирургического лечения и неоадьювантной химиотерапии. В одном исследовании было достигнуто статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни при неоадьювантной химиотерапии до 26 мес по сравнению с 20 мес при первичной циторедуктивной операции [75]. В противоположность этому H. Steed и соавт. (2006) продемонстрировали статистически значимо более короткую продолжительность жизни при промежуточной циторедуктивной операции по сравнению с первичной — 28,8 и 44 мес соответственно [70]. Медиана общей продолжительности жизни для группы неоадьювантной химиотерапии составила $24,6 \pm 1,6$ мес, для группы больных с первичными циторедуктивными операциями — $29,1 \pm 2,7$ мес ($p = 0,1$) [1; 7; 8; 19; 23; 27; 33; 37; 45; 48; 51—56; 63; 64; 66; 67; 70; 71; 73—75; 77].

Существует несколько возможных объяснений неэффективности неоадьювантной химиотерапии, оцениваемой по показателю медианы общей продолжительности жизни. Первая причина — отсутствие сбалансированности групп по стадиям заболевания. В группе первичных операций доля больных РЯ IV стадии составляла $18,1 \pm 3,2\%$, после неоадьювантной химиотерапии — $28,2 \pm 3,9\%$. Это означает, что в исследуемых группах преобладали больные с III стадией заболевания, для которых наилучшей программой лечения является сочетание операции с химиотерапией. Второй причиной может служить отсутствие стратификации групп по стадиям заболевания. В группе неоадьювантной химиотерапии было статистически значимо большее число больных с IV стадией РЯ ($p = 0,02$) [1; 27; 33; 37; 47; 51; 52; 55; 56; 60; 64; 66—68; 70; 73—75; 77]. При неоадьювантной химиотерапии увеличение числа больных с IV стадией заболевания в исследуемой группе на каждые 10% снижает медиану продолжительности жизни на 2,3 мес [15]. В нескольких исследованиях разница по числу больных с IV стадией заболевания в сравниваемых группах достигала 51,5—62% [67; 73]. Третью причину указывают сами авторы — в группу неоадьювантной химиотерапии отбирались больные с явными признаками неоперабельности, более распространенным опухолевым процессом и менее благоприятным соматическим статусом [8; 37; 45; 52; 54; 55; 69].

Несмотря на то что по критерию общей выживаемости группы первичных и промежуточных операций не различались, по критериям особенностей проведения

операций различия выявлены в большинстве исследований. Промежуточные циторедуктивные операции сопровождаются меньшей длительностью, кровопотерей, меньшей частотой операционных и послеоперационных осложнений, а также сокращением сроков пребывания в стационаре и отделениях реанимации [30; 49]. В ряде исследований было показано, что качество жизни после промежуточных циторедуктивных операций выше, чем после первичных [39]. Данный критерий относится к группе прямых и по уровню значимости равноценен общей выживаемости [4]. С учетом отсутствия разницы в выживаемости наряду с улучшением качества жизни и условий проведения хирургических вмешательств комбинированное лечение в сочетании с неoadъювантной химиотерапией рассматривается как метод выбора лечения больных с неблагоприятным соматическим статусом и признаками неоперабельности в оптимальном объеме [9].

Вопрос об оптимальном числе циклов полихимиотерапии решен в 2006 г., когда в крупном метаанализе показано, что каждый дополнительный цикл неoadъювантной химиотерапии после третьего снижает медиану общей продолжительности жизни на 4,1 мес [15].

Были предложены следующие критерии отбора больных для лечения по программе неoadъювантная химиотерапия + операция + химиотерапия: оптимальная циторедукция не может быть достигнута при экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника, резекции ректосигмоидного отдела кишки и лимфаденэктомии [7; 56]; нерезектабельность по данным компьютерной томографии — большой асцит (более 500 мл) или плевральный выпот [41; 51; 52]; метастатическое поражение большого сальника распространяется до селезенки, и он спаян с селезенкой [28; 54]; большие метастатические очаги на диафрагме [19; 28; 30; 52]; большие метастатические очаги на органах брюшной полости [54]; карциноматоз толстой и тонкой кишки [28; 54]; спайки брыжейки кишки [28]; необходимость резекции двух органов брюшной полости и более [30; 56]; метастазы в надпочечнике [19; 30; 56]; метастазы в воротах печени [19; 28; 56]; метастазы в капсуле или в паренхиме печени [19; 52].

Большинство больных РЯ IV стадии соответствуют указанным критериям отбора для лечения по программе неoadъювантная химиотерапия + операция + химиотерапия. Однако не найдено контролируемых исследований по оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии в гомогенной группе больных РЯ IV стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюменберг А. Г. Диссеминированные формы рака яичников (Лечение. Факторы прогноза): Дис... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 282 с.
2. Жордания К. И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников / Практическая онкология: Избранные лекции. — СПб: Центр ТОММ, 2004. — С. 338—344.
3. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников / Минимальные клинические

- рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М.: Изд. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2003. — 80 с.
4. Чиссов В. И., Ушаков И. И., Ефименко Н. А. и др. Методологические основы формирования стандартизированных подходов к лечению больных злокачественными новообразованиями / Стандартизированные подходы к диагностике и лечению наиболее распространенных форм злокачественных новообразований (Справочное пособие для врачей военных лечебных учреждений) / Под ред. Н. А. Ефименко, И. И. Ушакова. — М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2005. — С. 3—8.
5. Akahira J. I., Yoshikawa H., Shimizu Y. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 81, N 3. — P. 398—403.
6. Aletti G. D., Dowdy S. C., Podratz K. C., Cliby W. A. Analysis of factors impacting operability in stage IV ovarian cancer: Rationale use of a triage system // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 105, N 1. — P. 84—89.
7. Ansquer Y., Leblanc E., Clough K. et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study // *Cancer.* — 2001. — Vol. 91, N 12. — P. 2329—2334.
8. Arvil N., Sassen S., Schmalfeldt B. et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 20, N 23. — P. 7445—7453.
9. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2003. — Vol. 13, N 2. — P. 163—168.
10. Ben Fatima L., Hochef M., Gharbi O. et al. Epithelial advanced ovarian carcinoma in the central region of Tunisia: therapeutic results and prognostic factors about 104 patients // *Bull. Cancer.* — 2006. — Vol. 93, N 12. — P. 1233—1299.
11. Berek J. S., Bertelsen K., du Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10, N 1. — P. 87—92.
12. Berek J. S., Knapp R. C., Malkasian G. D. et al. CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients // *Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 67, N 5. — P. 685—689.
13. Board R. E., Bruijns C. T., Pronk A. E. et al. Stage- and CA125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16, N 1. — P. 18—24.
14. Bonnefoi H., A'hern R. P., Fisher C. et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17, N 3. — P. 767—775.
15. Bristow R. E., Chi D. S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N 3. — P. 1070—1076.
16. Bristow R. E., Montz F. J., Lagasse L. D. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 72, N 3. — P. 278—287.
17. Bristow R. E., Tomacruz R. S., Armstrong D. K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 1248—1259.
18. Brunisholz Y., Miller J., Proietto A. et al. Stage IV ovarian cancer: a retrospective study on patient's management and outcome in a single institution // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2005. — Vol. 15, N 4. — P. 606—611.
19. Chan Y. M., Ng T. Y., Ngan H. Y. et al. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 88, N 1. — P. 9—16.
20. Chi D. S., Franklin C. C., Levine D. A. et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIc and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 94, N 3. — P. 650—654.
21. Curtin J. P., Malik R., Venkatraman E. S. et al. Stage IV Ovarian Cancer: Impact of Surgical Debulking // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 64, N 1. — P. 1—3.
22. Deo S. V., Goyal H., Shukla N. K. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer // *Indian. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 43, N 3. — P. 117—121.
23. Donadio M., Bonardi G., Iberti V. The role of induction chemotherapy in inoperable ovarian cancer // *Tumori.* — 1989. — Vol. 75, N 6. — P. 609—614.

24. Eisenhauer E., Abu-Rustin N. R., Sonoda Y. et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC–IV epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N 3. — P. 1083–1090.
25. Eisenkop S. M., Friedman R. L., Wang H. J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 69, N 2. — P. 103–108.
26. Estes J. M., Leath C. A., Straughn J. M. et al. Bowel resection at the time of primary debulking for epithelial ovarian carcinoma: outcomes in patients treated with platinum and taxane-based chemotherapy // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — Vol. 203, N 4. — P. 527–532.
27. Everett E. N., French A. E., Stone R. L. et al. Initial chemotherapy followed by surgical cytoreduction for the treatment of stage III/IV epithelial ovarian cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195, N 2. — P. 568–574.
28. Fanfani F., Ferrandina G., Corrado G. et al. Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in primary unresectable FIGO stage IIIC ovarian cancer patients // *Oncology.* — 2003. — Vol. 65, N 4. — P. 316–322.
29. Gao J., Zheng A., Chen W. et al. A study of prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer // *Hua Xi Yi Ke Xue Xue Bao.* — 2001. — Vol. 32, N 2. — P. 309–312.
30. Giannopoulos T., Butler-Manuel S., Taylor A. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 27, N 1. — P. 25–28.
31. Gillette-Gloven N., Burger R. A., Monk B. J. et al. Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer // *J. Am. Coll. Surg.* — 2001. — Vol. 193, N 6. — P. 626–632.
32. Goodman H. M., Harlow B. L., Sheets E. E. et al. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — Vol. 46, N 3. — P. 367–371.
33. Hegazy M. A., Hegazi R. A., Elshafei M. A. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma // *World. J. Oncol.* — 2005. — Vol. 3, N 1. — P. 57.
34. Hoskins W. J., McGuire W. P., Brady M. F. et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 170, N 4. — P. 974–979.
35. Hoy J. Y., Kelly M. G., Yu H. et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 105, N 1. — P. 211–217.
36. Hunter R. W., Alexander N. D., Soutter W. P. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 166, N 2. — P. 504–511.
37. Inciura A., Simavivicius A., Juozaityte E. et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients // *BMC Cancer.* — 2006. — Vol. 8, N 6. — P. 153.
38. Jacob J. H., Gersherson D. M., Morris M. et al. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 42, N 2. — P. 146–150.
39. Kayikcioglu F., Kose M. F., Boran N. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2001. — Vol. 11, N 6. — P. 466–470.
40. Kehoe S., Herod J., van Geene P. et al. Intentional non-radical surgery and survival in advanced ovarian cancer: results of pilot study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1996. — Vol. 6, N 6. — P. 448–451.
41. Kuhn W., Rutke S., Spathe K. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma // *Cancer.* — 2001. — Vol. 15, N 2. — P. 2585–2591.
42. Kumar L., Hariprasad R., Kumar S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): A phase III randomized study // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 18S (Suppl.).
43. Lambert H. E., Gregorov W. M., Nelstrop A. E. Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age-matched normal population // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2004. — Vol. 14, N 5. — P. 772–778.
44. Lawton F. G., Redman C. W., Luesley D. M. et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 73, N 1. — P. 61–65.
45. Le T., Faught W., Hopkins L. et al. Primary chemotherapy and adjuvant tumor debulking in the management of advanced-stage epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2005. — Vol. 15, N 5. — P. 770–775.
46. Le T., Shahriari P., Hopkins L. et al. Prognostic significance of tumor necrosis in ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and interval surgical debulking // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16, N 3. — P. 986–990.
47. Lee S. J., Kim B. G., Lee J. W. et al. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who inadequate for optimum primary surgery // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2006. — Vol. 32, N 1. — P. 99–106.
48. Lim J. T., Green G. A. Neoadjuvant carboplatin and ifofosfamide chemotherapy for inoperable FIGO stage III and IV ovarian carcinoma // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* — 1993. — Vol. 5, N 4. — P. 198–202.
49. Liu E. L., Mi R. R. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy and embolization in treatment of advanced ovarian epithelial carcinoma // *Chin. Med. J.* — 2004. — Vol. 117, N 10. — P. 1547–1551.
50. Liu P. C., Benjamin I., King S. A. et al. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 64, N 1. — P. 4–8.
51. Loizzi V., Cormio G., Resta L. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2005. — Vol. 15, N 2. — P. 217–223.
52. Lu K. F., Kose M. F., Boran N. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2001. — Vol. 11, N 6. — P. 466–470.
53. Maria E. L., van der Burg, Mat van Lent et al. The Effect of Debulking Surgery after Induction Chemotherapy on the Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, N 10. — P. 629–634.
54. Mazzeo F., Berliere M., Kerger J. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 90, N 1. — P. 163–169.
55. Morice P., Brehier-Ollive D., Rey A. et al. Results of interval debulking surgery in advanced stage ovarian cancer: an exposed-non-exposed study // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14, N 1. — P. 74–77.
56. Morice P., Dubernard G., Rey A. et al. Results of interval debulking surgery in advanced ovarian carcinoma // *J. Am. Coll. Surg.* — 2003. — Vol. 197, N 6. — P. 955–963.
57. Mourtou S. M., Temple L. K., Abu-Rustum N. R. Morbidity of resectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99, N 3. — P. 608–614.
58. Munkarah A. R., Hallum A. V., Morris M. et al. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 64, N 1. — P. 1–3.
59. Naik R., Nordin A., Cross P. A. Optimal cytoreductive surgery is an independent prognostic indicator in stage IV epithelial ovarian cancer with hepatic metastases // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 178, N 2. — P. 171–175.
60. Onnis A., Marchetti M., Padovan P. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 17, N 5. — P. 393–396.
61. Park-Simon T., Janicke F., Ortmann O. et al. A randomized multicenter phase II study on neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian carcinomas (PRIMOVAR) // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 18S. — Abs. 15 025.
62. Penson R. T., Skates S. J., Fuller A. J. Clinical Course of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17, N 10. — P. 3361–3362.
63. Redman C. W., Blackledge G., Lawton F. G. Early second surgery in ovarian cancer — improving the potential for cure or another unnecessary operation? // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1990. — Vol. 16, N 5. — P. 426–429.
64. Redman C. W. E., Warwick J., Luesley D. M. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1994. — Vol. 101, N 2. — P. 142–146.

65. Rose P. G., Blessing J. A., Mayer A. R. *et al.* Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16, N 2. — P. 405—410.

66. Rose P. G., Nerestone S., Brady M. F. *et al.* Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, N 24. — P. 2489—2497.

67. Schwartz P. E., Rutherford T. J., Chambers J. T. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer long-term survival // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 72, N 1. — P. 93—99.

68. Shibata K., Kikkawa F., Mika M. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: survival benefit and prognostic factors // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2003. — Vol. 13, N 5. — P. 587—592.

69. Shimizu Y., Hasumi K. Treatment of stage III and IV ovarian cancer — is neoadjuvant chemotherapy effective? // *Nippon Sanka Fujinka gakkai Zasshi.* — 1993. — Vol. 45, N 9. — P. 1007—1014.

70. Steed H., Oza A. M., Murphy J. *et al.* A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16, N 1. — P. 47—53.

71. Surwit E., Childers J., Atlas I. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1996. — Vol. 6, N 5. — P. 356—361.

72. Tingulstad S., Skjeldstad F. E., Halvorsen T. B. *et al.* Survival and Prognostic factors in Patients With Ovarian Cancer // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 101, N 5. — P. 885—891.

73. Tummarello D., Menichetti E. T., Misceria S. *et al.* Advanced epithelial ovarian cancer: no difference in survival rate between exploratory laparotomy and inadequate debulking surgery as treatment approach

before chemotherapy // *J. Chem.* — 1990. — Vol. 2, N 4. — P. 260—263.

74. Ushijima K., Ota S., Komai K. *et al.* Clinical assessment of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery in advanced stage ovarian cancer // *Int. J. Surg.* — 2002. — Vol. 87, N 3. — P. 185—190.

75. Van der Burg M. E. L., van Lent M., Buyse M. *et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis advanced epithelial ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, N 10. — P. 629—634.

76. Voest E. E., van Houwelingen J. C., Neijt J. P. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival measured with the log (relative risk) as main objectives // *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 25, N 4. — P. 711—720.

77. Vrska M. U., Rakar S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 405—410.

78. Wu M., Shen K., Lang J. *et al.* Treatment and prognosis factors for stage IV epithelial ovarian cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2000. — Vol. 35, N 4. — P. 2000—2003.

79. Zang R., Zhang Z., Chen J. Cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2000. — Vol. 35, N 4. — P. 197—199.

80. Zang R. Y., Zhang Z. Y., Cai S. M. *et al.* Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 18, N 4. — P. 449—454.

81. Zang R. Y., Zhang Z. Y., Li Z. T. *et al.* Effect of cytoreductive surgery on surgical of patients with recurrent epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* — 2000. — Vol. 75, N 1. — P. 24—30.

Поступила 10.07.2007

A. I. Melko¹, E. F. Kira¹, I. I. Ushakov² THE ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF STAGE IV OVARIAN CANCER (LITERATURE ANALYTICAL OVERVIEW)

¹ N. I. Pirogov National Medicosurgery Center, RF Health Ministry, Moscow

² General Military Clinical Hospital, RF Ministry of Defense, Moscow

The purpose of this overview was to assess efficacy of surgical interventions in patients with stage IV ovarian cancer.

Information retrieval was carried out at the I. M. Sechenov Medical Academy Library, Stanford University Library and Medline resources. The first retrieval series was limited to randomized trials published during January 1990 through February 2007. Since there were few randomized trials on combination modality treatment for stage IV ovarian cancer, we performed a second retrieval with a longer time interval of 1980 to 2007 and search for original articles including heterogenic patient populations with stage IV ovarian cancer ('stage III—IV ovarian cancer'). We analyzed this information taking into consideration variability of survival data for stage IV ovarian cancer following combination modality treatment, heterogeneous study populations, different criteria for optimal surgical intervention. Statistical analysis of data was performed using nonparametrical statistics with calculation of means and the Mann—Whitney test for differences.

Surgical interventions improved survival of patients with stage IV ovarian cancer only if resulted in optimal tumor debulking. Patient survival after suboptimal surgical cytoreduction was similar to that following cyclic polychemotherapy. There were no controlled trials on efficacy of intermediate surgical cytoreduction in similar patient populations with stage IV ovarian cancer.

Key words: stage IV ovarian cancer, surgical treatment, efficacy.