



Журман В.Н.

Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

Факторы прогноза при раке яичников. Обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 28.06.2022

Принята: 14.08.2022

Контакты: yurina_iriha@mail.ru

Резюме

Рак яичников является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин, характеризуется низкими показателями 5-летней выживаемости – ниже 45,0%. В большинстве случаев рак яичников диагностируется на поздних стадиях (III–IV стадия по FIGO) из-за скрытой клинической картины заболевания и неэффективных методов ранней диагностики, что приводит к неблагоприятному исходу заболевания. Современные стандарты лечения у пациентов с распространенным раком яичников включают циторедуктивную хирургию и химиотерапию с использованием препаратов платины и таксанов. Несмотря на высокую чувствительность заболевания к химиотерапии, у пациентов с III–IV стадией рака яичников в итоге развивается рецидивирующее заболевание, устойчивое к химиотерапии.

Факторы, которые способны повлиять на исход лечебных мероприятий при раке яичников, подразделяются на группы, связанные с пациентом (возраст, наличие сопутствующей патологии, общее состояние пациента), с биологическими характеристиками опухоли (стадия процесса, гистологический тип, наличие или отсутствие отдаленных метастазов), с результатами клинико-лабораторных методов исследования и выбранной тактики лечения.

Прогнозирование эффективности лечения на всех этапах терапии будет способствовать повышению показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и качества жизни пациентов с раком яичников I–IV стадии.

Ключевые слова: рак яичников, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, таргетная терапия, химиотерапия



Zhurman V.

Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

Prognostic Factors for Ovarian Cancer (Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 28.06.2022

Accepted: 14.08.2022

Contacts: yurina_iriha@mail.ru

Abstract

Ovarian cancer (OC) is one of the most common malignant neoplasms of the female genital tract, characterized by a high mortality rate (50%), a decrease in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the process.

Factors that can affect the outcome of therapeutic measures in OC are subdivided into groups associated with the patient (age, presence of concomitant pathology, general condition of the patient's body), with the biological characteristics of the tumor (size, stage of the process, histological type, presence or absence of metastasis), with the results of clinical and laboratory research methods and the selected management tactics.

Accordingly, taking into account these factors, a personalized approach to the general management of patients can be developed with the choice of the preferred method (surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy, hormonal or targeted therapy).

Predicting the effectiveness of treatment at all stages of therapy will contribute to an increase in OS, PFS and quality of life in stage I–IV patients.

Keywords: ovarian cancer, overall survival, progression-free survival, targeted therapy, chemotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется 239 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников (3,6% от всех злокачественных новообразований) и 152 тыс. смертей [1]. Около 58,0% случаев приходится на развивающиеся страны [2]. Из-за трудностей раннего выявления, своевременной диагностики и лечения общая выживаемость (ОВ) пациентов с раком яичников продолжает оставаться на низком уровне. В 2019 г. в России выявлено 14 206 пациентов с ЗНО яичников (12 843 в 2009 г.). В структуре заболеваемости женщин ЗНО яичников занимали 9-е место (4,1%) [3].

В 2019 г. от ЗНО яичников умерли 7520 женщин (в 2009 г. – 7759 женщин). В структуре смертности женщин от злокачественных новообразований доля этой патологии составила 5,5% (8-е место). Средний возраст умерших – 65,4 года в 2019 г. и 63,7 года в 2009 г. [3].

От ЗНО яичников в 2012 г. в мире умерло 152 тыс. человек, в Европе – 42,7 тыс., в США – 14,2 тыс. В Великобритании в 2014 г. зарегистрировано 4,1 тыс. (11 смертей в день); прогнозируется снижение числа умерших за 2014–2035 гг. до 3,7 тыс. [2].

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), при сохраняющейся тенденции к 2030 году заболеваемость и смертность в России вследствие рака яичников в абсолютных числах составят 13 898 и 8624 случая соответственно [2].

Актуальность проблемы подтверждается тем, что медиана общей выживаемости пациенток с раком яичников в течение 10 лет после применения разных методов лечения составляет около 40,0–50,0%; для I, II, III и IV стадий – соответственно 73,0–92,0%, 45,0–55,0%, 21,0% и <6,0% [4]. Большинство пациенток умирают, несмотря на возросшие диагностические и лечебные возможности [5].

В настоящее время ряд исследователей рассматривают поиск количественных критериев оценки прогноза и эффективности лечения в качестве одного из наиболее перспективных направлений решения проблемы рака яичника.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ литературных данных, посвященный факторам прогноза при раке яичников I–IV стадий.

Все факторы, оказывающее прогностическое значение на исход рака яичников, могут быть разделены на следующие группы [6, 7]:

1. Индивидуальные характеристики пациента (возраст, общее состояние организма, антропометрические характеристики, сопутствующая патология и др.).
2. Характеристика опухоли (гистологический тип, степень дифференцировки, наличие метастазов).
3. Лабораторные характеристики опухолевого заболевания:
 - онкомаркер СА-125;
 - факторы апоптоза и пролиферации (Ki-67, p53);
 - генетические характеристики (мутация генов BRCA1, BRCA2, p53);
 - биохимические параметры.
4. Факторы, связанные с выбранной тактикой лечения пациента.

Большинство авторов считает, что у пациентов пожилого возраста менее вероятно применение стандартных методов лечения, таких как циторедуктивная хирургия и комбинированная химиотерапия, вследствие диагностики данной патологии на более поздних стадиях заболевания и присутствующих более выраженных функциональных нарушений в организме [8–10].

Chang L.C. et al. считают, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет имели более низкую ОВ по сравнению с пациентами < 60 лет [11]. Tufan Ö. et al. в своей работе продемонстрировали, что у женщин в возрасте 55–65 лет и старше 65 лет на момент постановки диагноза отмечена более низкая ОВ по сравнению с пациентами более молодого возраста (< 45 лет) [12].

Возможные объяснения более высокого показателя общей выживаемости у женщин молодого возраста могли быть обусловлены их лучшим ответом на химиотерапию в комбинации препаратов платины и таксанов, большей толерантностью к интенсивным режимам химиотерапии и более ранней диагностикой. Систематический обзор, выполненный зарубежными исследователями, продемонстрировал, что молодой возраст как на момент постановки диагноза, так и на момент обнаружения метастазов в мозг (30,6 месяца для пациентов < 50 лет против 8,1 месяца для



пациентов >50 лет, $p=0,002$) и высокий статус работоспособности по шкале Карновского были факторами, обеспечивающими лучшую общую выживаемость после развития церебральных метастазов. При этом гистологический тип рака яичников, степень дифференцировки и стадия опухоли, интервал между диагностикой метастазов в мозг и высокие титры СА125 не коррелировали с прогнозом [13].

Литературные данные свидетельствуют о том, что разработка и внедрение в клиническую медицину комплексных гериатрических оценок может улучшить прогнозирование заболеваемости раком яичников и смертности у пациентов старшей возрастной группы [14].

Стадия опухолевого заболевания и гистологический тип, по данным Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), независимо связаны с показателем общей выживаемости и выживаемостью без прогрессирования у пациентов с раком яичников [15].

Рак яичников I стадии имеет лучшее клиническое течение по сравнению с другими стадиями рака яичников и относительно благоприятный прогноз [16]. Данная стадия излечима у 90,0% пациентов, даже в случае верификации более агрессивного гистологического типа [17].

В работе Petru E. et al. отмечено, что 5-летняя выживаемость значительно выше у пациентов с I стадией, чем у пациентов с III стадией (75,0% против 26,0% соответственно). Аналогичные результаты получены для 10-летней выживаемости (72,0% против 17,0% соответственно) [18].

Во многих работах выполнена оценка эффективности противоопухолевого лечения соответственно объему остаточной опухоли при распространенном раке яичников. Анализ результатов проводимого метаанализа, включающего данные 81 клинического исследования и результаты лечения 6885 пациентов с раком яичников III–IV стадии, получивших циторедуктивную операцию и химиотерапевтическое лечение, свидетельствует о наличии зависимости между медианой выживаемости и остаточной опухолью. Наибольшая медиана общей выживаемости – 64,0 мес. – зарегистрирована у пациентов с отсутствием макроскопически определяемой остаточной опухоли, наименьшая – 19,0 мес., при размерах более 50 мм [19, 20].

Исследования отдаленных метастазов при IV стадии показали, что в 37,0–57,0% случаев рак яичников метастазирует в печень, лимфатические узлы, легкие, кости и головной мозг [21, 22].

В работе Haiyun Zhao et al. в исследование включены 1718 пациенток с раком яичников и наличием метастазов в печень. Медиана общей выживаемости (ОВ) составляла 16,0 месяца (3,0–50,0 месяца). Значительная разница была у пациенток с метастазами в кости и в печень, медиана ОВ составила 6,0 мес. (1,0–10,0 мес.) по сравнению с пациентками, имеющими метастазы только в кости, медиана ОВ составила 10,0 мес. (3,0–44,0 мес.) при $p=0,003$, у пациентов с метастазами в легкие и печень медиана ОВ составила 13,0 мес. (2,0–33,0 мес.) по сравнению с пациентами, имеющими метастазы только в легкие, медиана ОВ составила 21,0 мес. (6,0–41,0 месяца) при $p=0,001$. Пациенты с метастазами в головной мозг и печень имели медиану ОВ 1,0 мес. (1,0–1,0 мес.) по сравнению с пациентами, имеющими метастазы только в головной мозг, медиана ОВ составила 7,0 мес. (2,0–NR) при $p=0,016$ [23].

По мнению Wang et al., циторедуктивная операция в полном объеме, хороший объективный статус, отрицательные края резекции, меньшее количество поражений

печени и длительный интервал времени без прогрессирования были значимыми факторами, коррелировавшими с благоприятным исходом пациентов с раком яичников и метастазами в печень [24].

Zhuo et al. проанализировали разницу показателей ОБ у 29 пациентов с раком яичников и метастазами в печень, получавших радиоволновую абляцию или хирургическую резекцию. Не обнаружено значимых различий между группами, показатель 5-летней ОБ составил соответственно 51,3% против 64,3% при $p=0,198$ [25].

Важное значение уделяется биомаркерам, которые могут использоваться для прогнозирования исходов лечения пациентов. Среди них – комбинация из 5 биомаркеров (CA125, альбумин, апополипротеин А-1, β 2-микроглобулин, трансферрин) [26].

В работе Paik E.S. et al. проведена оценка прогностической значимости показателей клинического анализа крови (особенно лейкоцитарной формулы) в отношении длительности промежутка ОБ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Анализ корреляционных связей показал, что разработанные номограммы крови могут использоваться с целью прогнозирования индивидуальных результатов лечения пациентов с раком яичников [27].

В работе Santoiemma P. et al. продемонстрировано, что выявление в опухолевой ткани CD8+ и CD20+ лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль при раке яичников, положительно коррелирует с ОБ. Отмечена роль молекул TIA-1, CD103 и HLA класса II при прогнозировании исходов лечения заболевания [28]. В качестве ценных индикаторов были введены биомаркеры, прогностическая ценность которых находится в настоящий момент в стадии изучения: колониестимулирующий фактор (M-CSF), транстиретин (TTR), рецептор трансферрина 1, B7-H4, простагин [29, 30].

Пациенты с мутациями BRCA1/2 имеют лучший прогноз, вероятно, из-за высокой скорости ответа на химиотерапию на основе платины [31, 32].

Целью выполнения первичной циторедуктивной операции является полная резекция макроскопических опухолей [33], которая впоследствии дополняется химиотерапией с комбинацией таксанов и препаратами платины. Хирургическое вмешательство не всегда возможно для пациентов с III–IV стадией заболевания, так как поражаются другие органы (толстый и тонкий кишечник, брыжейка, печень). В таких случаях проводится неоадьювантная химиотерапия, при наличии ответа на лечение проводится интервальная циторедуктивная операция [34]. Добавление бевацизумаба к химиотерапии на основе таксанов и препаратов платины является вариантом лечения первой линии для пациентов с раком яичников III–IV стадии группы высокого риска, то есть той группы пациентов, у которых во время выполнения циторедуктивной операции имеется остаточная опухоль более 1 см [35].

Данные двух крупных рандомизированных исследований, EORTC и CHORUS, сравнивающих результаты лечения после первичной и интервальной циторедуктивных операций у 1222 пациентов с раком яичников III–IV стадии, продемонстрировали отсутствие различий в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [36].

Chi et al. в своем исследовании отметил, что ОБ у пациентов в группе первичной циторедуктивной операции достоверно выше в случае достижения оптимальной циторедукции [37].



В исследовании Melamed A. et al. продемонстрировано, что проведение неоадъювантной химиотерапии при распространенном раке яичников имеет преимущества в отношении общей выживаемости. Одним из предикторов долгосрочной выживаемости было достижение полного радиологического и биохимического ответа после неоадъювантной химиотерапии, хирургического вмешательства и адъювантной химиотерапии ($p=0,02$) [38].

В многоцентровом ретроспективном исследовании по раку яичников безрецидивная выживаемость была больше у пациентов, перенесших лимфаденэктомию во время операции как на ранней ($p=0,026$), так и на поздней стадии заболевания ($p=0,004$). В многофакторном анализе показано, что выполнение лимфаденэктомии связано с более длительной ОВ (ОР 0,15, 95,0% ДИ 0,04–0,54).

В 20 проспективных исследованиях (6133 пациента) оценивались клиническая эффективность ингибиторов PARP (поли (АДФ-рибоза) полимеразы) и их прогностические факторы у пациентов с раком яичников. Ингибиторы PARP значительно увеличивают ВБП независимо от статуса BRCA1/2, но при этом PARP не оказывает значительного влияния на увеличение ОВ, хотя результаты имели явно благоприятное преимущество с предельной статистической незначимостью (ОР 0,84, 95,0% ДИ 0,70–1,02) [39].

Определение общей генной мутации в крови, а не в опухолевой ткани может быть полезным при выявлении пациентов, которым будет эффективна таргетная терапия. В 95,0% случаев совпадение мутационного статуса обнаружено между циркулирующей опухолевой ДНК в крови и подобранной опухолевой тканью, что предполагает анализ данной ДНК как неинвазивный подход, позволяет охарактеризовать опухоль и действует как индикатор для мониторинга реакции на лечение при различных видах терапии. В связи с этим Morikawa et al. [41] с помощью цифровой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в каплях (ddPCR) обнаружили мутации PIK3CA-H1047R и KRAS в опухолевой ткани. Обнаружение мутаций в ДНК является инструментом для диагностики светлоклеточной карциномы яичников и для прогнозирования ее рецидива. Частота обнаружения мутаций ДНК PIK3CA и/или KRAS повышается по мере увеличения стадии, но она не связана с гистологическим подтипом или статусом остаточной опухоли. Обнаружение мутаций ДНК связано с более короткой ВБП и повышенным риском развития рецидива [41].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ основных факторов, влияющих на оценку показателей ОВ и ВБП у пациентов с раком яичника I–IV стадии, может способствовать разработке персонализированного подхода к терапии, прогнозированию ее эффективности и повышению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Davydov M., Aksel' E. Standardized indicators of the oncoepidemiological situation in 2015. *Evrasijskij onkologicheskij zhurnal*. 2017;5(2):261–325.
2. Malvezzi M. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Ann Oncol.*, 2016;27:2017–2025.
3. Kaprin A., Starinskij V., Shahzadova A. (eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). M.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2021, 252 p.
4. Jelova D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61,3:183–203. doi: 10.3322/caac.20113

5. Zhordania K, Kalinicheva E, Moiseev A. Ovarian cancer: epidemiology, morphology and histogenesis. *Oncogynecology*. 2017;3(23):26–32.
6. Horvath K, Godeny M. New opportunities, MRI biomarkers in the evaluation of gynaecological cancer. *Magy Onkol*. 2015;59(3):216–227.
7. Fourcadier E, Trétarre B, Gras-Aygon C, Ecmot F, Daurès J.P, Bessaoud F. Under-treatment of elderly patients with ovarian cancer: A population based study. *BMC Cancer*. 2015;15:937.
8. Sabatier R, Calderon B. Jr, Lambaudie E, Chereau E, Provansal M., Cappiello M.A., Viens P, Rousseau F. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: A case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:815–822.
9. Gibson S.J., Fleming G.F., Temkin S.M., Chase D.M. The application and outcome of standard of care treatment in elderly women with ovarian cancer: A literature review over the last 10 years. *Front Oncol*. 2016;6:63.
10. Chang L.C., Huang C.F., Lai M.S., Shen L.J., Wu F.L.L., Cheng W.F. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: a population-based study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194993. doi: 10.1371/journal.pone.0194993
11. Tufan Ö., Özalp S.S., Yalçın Ö.T. Prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma: a reference institution experience. *Turk J Obstet Gynecol*. 2011;8(1):51–56. doi: 10.5505/tjod.2011.05902
12. Pakneshan S., Safarpour D., Tavassoli F., Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: A systematic review. *J Neurooncol*. 2014;119:1–6.
13. Tinquauf F., Freyer G., Chauvin F., Gane N., Pujade-Lauraine E., Falandry C. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. *Gynecol Oncol*. 2016;143:22–26.
14. Cheng X.Z., Zhou Z., Yang M.Y., Cai Y.L., Deng F., Chen X.X. Prognostic factors for types I and II epithelial ovarian cancer in the elderly. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2020;41(1):7–15.
15. Wei W., Li N., Sun Y., Li B., Xu L., Wu L. Clinical outcome and prognostic factors of patients with early-stage epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(14):23862. doi: 10.18632/oncotarget.18066
16. Lin-Chau C., Chih-Fen H., Mei-Shu L., Li-Juan S., Fe-Lin L.W., Wen F.C. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194993. doi: 10.1371/journal.pone.0194993
17. Petru E., Huber C., Sampl E., Haas J. Comparison of Primary Tumor Size in Stage I and III Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Res*. 2018;38:6507–6511. doi: 10.21873/anticancer.13015
18. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol*. 2006;103(3):1070–1076.
19. Du Bois A., Reuss A., Harter P. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials. *J. Clin. Oncol*. 2010;28:1733–1739.
20. Gardner A.B., Charo L.M., Mann A.K., Kapp D.S., Eskander R.N., Chan J.K. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37:107–113. doi: 10.1007/s10585-019-10007-0
21. Deng K., Yang C., Tan Q., Song W., Lu M., Zhao W. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: a study of 1481 patients. *Gynecol Oncol*. 2018;150:460–465. doi: 10.1016/j.jgyno.2018.06.022
22. Haiyun Zhao, Fei Xu, Jiajia Li, Mengdong Ni, Xiaohua Wu. A Population-Based Study on Liver Metastases in Women with Newly Diagnosed Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2020. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.571671> (accessed Sept 10, 2021). doi: 10.3389/fonc.2020.571671
23. Wang M., Zhou J., Zhang L., Zhao Y., Zhang N., Wang L. Surgical treatment of ovarian cancer liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8:129–137. doi: 10.21037/hbsn.2018.12.06
24. Zhuo S., Zhou J., Ruan G., Zeng S., Ma H., Xie C. Percutaneous microwave ablation vs. surgical resection for ovarian cancer liver metastasis. *Int J Hyperthermia*. 2020;37:28–36. doi: 10.1080/02656736.2019.1706767
25. Earp M., Winham S.J., Larson N. A targeted genetic association study of epithelial ovarian cancer susceptibility. *Oncotarget*. 2016;7:7381–7389.
26. Paik E.S., Kim T.J., Lee Y.Y. Comparison of survival outcomes after recurrence detected by cancer antigen 125 elevation versus imaging study in epithelial ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol*. 2016;27(5):46.
27. Santoiemma P.P., Reyes C., Wang L.P. Systematic evaluation of multiple immune markers reveals prognostic factors in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2016;143(1):120–127.
28. Bedkowska G.E., Lawicki S., Gacuta E., Pawlowski P., Szmitkowski M. M-CSF in a new biomarker panel with HE4 and CA 125 in the diagnostics of epithelial ovarian cancer patients. *J Ovarian Res*. 2015;8:27. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0153-3>
29. Sharbatoghli M., Vafaei S., Aboulkheyr Es.H. Prediction of the treatment response in ovarian cancer: a ctDNA approach. *J Ovarian Res*. 2020;13:124. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00729-1>
30. Eoh K.J., Park H.S., Park J.S., Lee S.T., Han J., Lee J.Y. Comparison of clinical outcomes of BRCA1/2 pathologic mutation, variants of unknown significance, or wild type epithelial ovarian cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2017;49:408–415.
31. Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.J., Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Clin Cancer Res*. 2018;24:777–783.
32. Cortez A.J. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):17–38.
33. Basta A. Recommendation of the polish Society of Oncological Gynaecology on the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer. *Oncology in Clinical Practice*. 2015;11(5):233–243.
34. López-Guerrero J.A., Romero I., Poveda A. Trabectedin therapy as an emerging treatment strategy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Chinese journal of cancer*. 2015;34(1):41.
35. Rumyantsev A., Tyulyandina A., Pokataev I., Tyulyandin S. Controversial issues of optimal tactics of surgical treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Malignant tumors*. 2017;3:13–22. Available at: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-3-13-22> (in Russian)
36. Chi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M.M. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol. Oncol*. 2012;124(1):10–14.
37. Melamed A., Fink G., Wright A.A., Keating N.L., Gockley A.A., del Carmen M.G., Schorge J.O., Rauh-Hain J.A. Effect of adoption of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer on all cause mortality: quasi-experimental study. *BMJ*. 2018;360:j5463. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5463>
38. Hiroyuki Y., Yukiharu T., Chisa S., Sho T., Shinichiro M., Kazuhira O., Katsushige Y., Hidenori K. Therapeutic significance of full lymphadenectomy in early-stage ovarian clear cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(2):e19. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e19
39. Konecny G.E. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for women's cancer treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(1):42–48.
40. Morikawa A., Hayashi T., Shimizu N., Kobayashi M., Taniue K., Takahashi A. PIK3CA and KRAS mutations in cell free circulating DNA are useful markers for monitoring ovarian clear cell carcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(20):15266–15274. Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24555>
41. Ogasawara A., Hihara T., Yabuno A.S., Shimoyokkaichi D., Shintani Y. Evaluation of circulating tumor DNA in patients with ovarian cancer harboring somatic PIK3CA or KRAS mutations. *ABSTRACTS GYNAECOLOGICAL CANCERS*. 2017;28(5):336. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx372.015>