

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ/ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41>

РОЛЬ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA 1/2 В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Научная статья

Беленков А.С.^{1,*}, Шумская И.С.², Колесникова Е.А.³, Зиновьев С.В.⁴, Хомич А.Г.⁵, Винокурова В.В.⁶, Гамаюнов С.В.⁷¹ ORCID : 0009-0002-3572-6613;² ORCID : 0000-0003-4295-1843;³ ORCID : 0000-0002-0859-4339;⁴ ORCID : 0000-0003-1037-2601;⁵ ORCID : 0009-0008-7972-7494;⁶ ORCID : 0009-0009-1786-4140;⁷ ORCID : 0000-0002-0223-0753;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (belenkov.as[at]yandex.ru)

Аннотация

Рак яичников (РЯ) в России занимает 9 место по заболеваемости (4,2%) и 7 место по смертности (5,6%) среди онкологических заболеваний у женщин. Наследственные формы часто связаны с мутациями в генах *BRCA1/2*. Тактика терапии распространенных форм РЯ остается дискуссионной. Целью работы была разработка алгоритма выбора первичной тактики лечения (первичная циторедуктивная операция — ПЦР или неoadъювантная полихимиотерапия с интервальной циторедукцией — НАПХТ+ИЦР) на основе ретроспективного анализа данных 240 пациенток с использованием модели регрессии Кокса.

В общей популяции ПЦР показала значимое преимущество перед интервальным методом по выживаемости без прогрессирования (ВБП): HR=0.46, 95% CI 0.32–0.66, p=0.00097. Многофакторный анализ выявил, что наличие мутации *BRCA1/2* и проведение поддерживающей терапии являются значимыми прогностическими факторами. В группе НАПХТ+ИЦР пациентки с *BRCA*-мутацией (*BRCA*-mut) и поддерживающей терапией (независимо от наличия мутации) имели на 80% меньший риск прогрессирования по сравнению с пациентками без мутаций и без поддерживающей терапии (HR=0.17, 95% CI 0.07–0.40). Для пациенток с *BRCA*-wt выбор ПЦР в качестве первичной тактики лечения имел большее значение, чем для *BRCA*-mut.

На основе результатов предложена алгоритм принятия решений в реальной клинической практике.

Ключевые слова: рак яичников, *BRCA1*, *BRCA2*, первичная циторедукция, интервальная циторедукция, определение первичной тактики лечения.

THE ROLE OF BRCA1/2 GENE MUTATIONS IN DETERMINING PRIMARY TREATMENT STRATEGY FOR OVARIAN CANCER: A REAL-WORLD CLINICAL DATA RETROSPECTIVE ANALYSIS

Research article

Belenkov A.S.^{1,*}, Shumskaya I.S.², Kolesnikova Y.A.³, Zinoviev S.V.⁴, Khomich A.G.⁵, Vinokurova V.V.⁶, Gamayunov S.V.⁷¹ ORCID : 0009-0002-3572-6613;² ORCID : 0000-0003-4295-1843;³ ORCID : 0000-0002-0859-4339;⁴ ORCID : 0000-0003-1037-2601;⁵ ORCID : 0009-0008-7972-7494;⁶ ORCID : 0009-0009-1786-4140;⁷ ORCID : 0000-0002-0223-0753;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Corresponding author (belenkov.as[at]yandex.ru)

Abstract

Ovarian cancer (OC) ranks 9th in incidence (4.2%) and 7th in mortality (5.6%) among malignant neoplasms in women in Russia. Hereditary forms are often associated with mutations in the *BRCA1/2* genes. The treatment strategy for advanced OC remains controversial. The aim of this study was to develop an algorithm for selecting the primary treatment tactic—either primary cytoreductive surgery (PCS) or neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreduction (NACT+IC)—based on a retrospective analysis of data from 240 patients using a Cox regression model.

In the overall population, PCS demonstrated a significant advantage over the interval debulking strategy in terms of progression-free survival (PFS): HR = 0.46, 95% CI 0.32–0.66, p = 0.00097. Multivariate analysis revealed that *BRCA1/2* mutation status and the administration of maintenance therapy were significant prognostic factors. In the NACT+IC group, patients with *BRCA* mutations (*BRCA*-mut) who received maintenance therapy had an 80% lower risk of disease progression.

compared to patients with wild-type *BRCA* (*BRCA*-wt) and no maintenance therapy (HR = 0.17, 95% CI 0.07–0.40). The choice of primary treatment (PCS) was more critical for *BRCA*-wt patients than for *BRCA*-mut carriers.

Based on these results, a clinical decision-making algorithm for real-world practice has been proposed.

Keywords: ovarian cancer, *BRCA*1, *BRCA*2, primary cytoreduction, interval cytoreduction, determination of primary treatment strategy.

Введение

В 2021 году в России рак яичников (РЯ) занял 9-е место по заболеваемости (4,2%, 17,05 на 100 тыс.) и 7-е место по смертности (5,6%, 9,23 на 100 тыс.) среди женского населения [1]. Средний возраст больных с впервые выявленным раком яичников – 59,1 года. Около 10% случаев РЯ связаны с наследственными синдромами, наиболее распространенный из которых обусловлен мутациями в генах *BRCA*1/2 [2]. Большинство эпизодов РЯ носит спорадический характер, при этом для заболевания характерно раннее распространение по брюшине, поэтому более половины случаев диагностируются на III-IV стадиях [3].

Тактика лечения распространенных форм РЯ не стандартизирована вплоть до настоящего времени. При возможности выполнения оптимальной циторедукции рекомендуется первичная операция [4], [5]. При невозможности – лечение начинают с химиотерапии [6], [7]. Сложность возникает в ситуациях, когда применимы оба подхода. Крупные метаанализы (Bristow R, Du Bois) демонстрируют преимущество агрессивной хирургии [8], [9], в то время как другие исследования (Fagotti A) указывают на рост осложнений и отсутствие разницы в выживаемости, предлагая НАПХТ [10], [11]. Cho J с соавторами считает необходимым отталкиваться от генетических особенностей опухоли [12]. Исследование TRUST (ClinicalTrials.gov ID NCT02828618), результаты которого были доложены летом этого года на American Society of Clinical Oncology's 2025 annual meeting (ASCO 2025) [13] также не показало убедительных преимуществ одного метода над другим (ВБП: HR=0,8; ОБ: HR=0,89, p=0,24). Кроме того, результаты передовых клиник не всегда воспроизводимы в региональных центрах.

В связи с этим, целью настоящей работы стало создание авторской модели принятия решений в условиях реальной клинической практики на основе статистического анализа собственных данных.

Методы и методы

Проведен ретроспективный анализ 240 пациенток с гистологически верифицированным эпителиальным РЯ (90,0% – серозная карцинома высокой степени злокачественности, стадия FIGO IIIa-IV). Всем выполняли анализ на герминальные мутации *BRCA*1/2 методом ПЦР (87,4%) и/или NGS (50,1%, в т.ч. с оценкой HRD – 13,2%). Данные для анализа были взяты из базы данных пациентов с раком яичников, ведущейся в учреждении (свидетельство на регистрацию базы данных № 2024626243 от 20.12.2024г.).

Первичное лечение включало:

- 1) ПЦР (полная – 33%, оптимальная – 77%) с последующей адъювантной полихимиотерапией (АПХТ) по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин AUC 5-6 (PaC) с циклом 21 день в количестве 6 курсов;
- 2) НАПХТ по схеме PaC до 3 курсов с последующей ИЦР и АПХТ по схеме PaC до трех курсов.

Поддерживающая терапия назначалась в зависимости от статуса *BRCA*:

1. *BRCA*-mut: ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) (43,6%), ингибиторы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) (7,2%), без поддерживающей терапии (49,2%).
2. *BRCA*-wt: ингибиторы VEGFR (24,3%), без поддерживающей терапии (75,7%).

Дополнительные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 - Основные характеристики пациентов

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.1>

Параметр	Кол-во	Доля (%)
<i>Стадия FIGO</i>		
IIIa	9	3,8 ± 1,23
IIIb	14	5,8 ± 1,51
IIIc	142	59,2 ± 3,17
IVa	18	7,5 ± 1,70
IVb	57	23,8 ± 2,75
<i>Статус BRCA</i>		
<i>BRCA</i> -wt	185	77,1 ± 2,71
<i>BRCA</i> -mut	55	22,9 ± 2,71
<i>Первичная терапия</i>		
НАПХТ	153	63,8 ± 3,10
ПЦР	87	36,3 ± 3,10
<i>Поддерживающая терапия</i>		
Нет	165	68,8 ± 2,99
Да	75	31,3 ± 2,99

Параметр	Кол-во	Доля (%)
<i>Исход ВБП</i>		
Завершено (прогрессирование)	148	61,7 ± 3,14
Цензурировано	92	38,3 ± 3,14

Таблица 2 - Возраст и длительность наблюдения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.2>

Признак	Параметр						
	Минимум	Максимум	Интерквартильный диапазон Q25	Медиана Q50	Интерквартильный диапазон Q75	Среднее значение	Стандартное отклонение
Возраст (лет)	32	85	52	62	67	59,808	10,769
Длительность Наблюдения (дни)	3	1323	146	324	579,5	392,788	302,422

Примечание: n=240

Статистический анализ включал построение моделей пропорциональных рисков Кокса. Значимость оценивалась с помощью теста Вальда. Построение кривых выживаемости проводилось по методу Каплан-Мейера, сравнение групп – лог-ранк тестом. При выполнении множественных сравнений полученные уровни статистической значимости р корректировали с применением поправки Бенджамини-Хохберга. Первоначально оценивалась ВБП в зависимости от метода первичной терапии, затем выявлялись дополнительные значимые факторы. С этой целью в начале выстраивали модель с многими факторами, затем факторы, не оказавшие значимого влияния на модель, отбрасывали. Процесс повторяли до тех пор, пока не останутся только значимые факторы.

Результаты

Анализ выживаемости без прогрессирования в общей популяции: при анализе ВБП в обеих группах после первичного лечения были получены убедительные данные, говорящие о преимуществе первичной циторедуктивной операцией над интервальным методом терапии (hazards ratio [HR], 0.46, 95% CI, 0.32-0.66) p = 0,00097 (рис. 1).

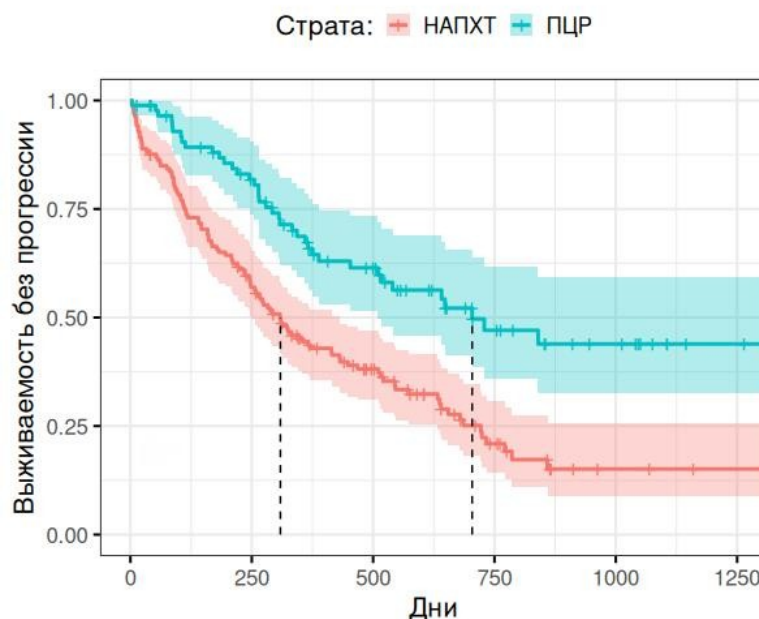


Рисунок 1 - Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.3>

Многофакторный анализ: при построении модели с факторами (возраст, стадия, статус *BRCA*, тип терапии) выявлено, что переменные «возраст» и «стадия» не оказывали значимого влияния на ВБП в рамках модели (рис. 2).

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
age	-0.002918	0.997087	0.008165	-0.357	0.7209
stageIIIb	0.427568	1.533524	0.845175	0.506	0.6129
stageIIIc	0.826952	2.286338	0.718803	1.150	0.2500
stageIVa	1.221723	3.393027	0.771687	1.583	0.1134
stageIVb	0.976381	2.654830	0.734926	1.329	0.1840
brcaTRUE	-0.696653	0.498250	0.245814	-2.834	0.0046
therHAPXT+addTRUE	0.488780	1.630326	0.225534	2.167	0.0302
therПЦР+addFALSE	-0.473027	0.623113	0.235387	-2.010	0.0445
therПЦР+addTRUE	-0.927216	0.395654	0.429555	-2.159	0.0309

Рисунок 2 - Выявление дополнительных предикторных параметров
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.4>

При этом анализ по Каплану-Мейеру (вне модели) подтверждал влияние стадии на ВБП (рис. 3).

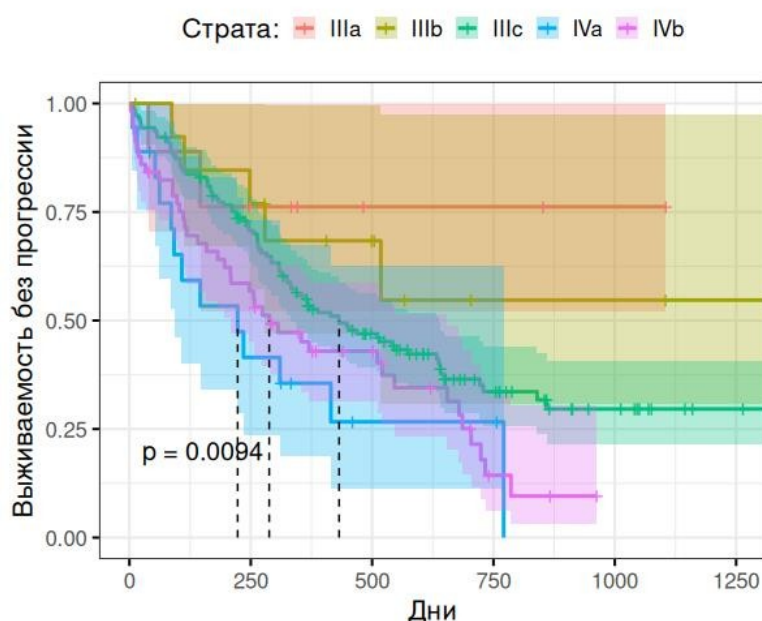


Рисунок 3 - Анализ по Каплан-Мейеру (вне модели)
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.5>

Из рисунка 3 видно, что кривые пациентов со стадиями IIIa и IIIb не достигли медианы, в то время как кривые со стадиями IIIc - IVb ее пересекают. Данная оценка была проведена вне рамок регрессионной модели. В структуре модели же сила влияния факторов возраста и стадии, в сравнении с прочими, были незначительны, поэтому в дальнейшем их в расчет не брали.

При построении последующей модели с факторами, которые показали свою значимость в предыдущей, было подтверждено, что все включенные переменные имеют значимые коэффициенты (рис. 4).

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
brcaTRUE	-0.6907	0.5012	0.2318	-2.979	0.00289
therHAPXT+addTRUE	0.5187	1.6799	0.2199	2.359	0.01833
therПЦР+addFALSE	-0.6349	0.5300	0.2129	-2.983	0.00286
therПЦР+addTRUE	-0.9349	0.3926	0.4252	-2.199	0.02790

Рисунок 4 - Анализ значимых факторов
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.6>

Влияние статуса *BRCA* и поддерживающей терапии: в группе HAPXT+ИЦР пациентки с *BRCA*-mut и поддерживающей терапией имели на >80% меньший риск прогрессирования по сравнению с *BRCA*-wt без поддерживающей терапии (HR=0.17, 95% CI 0.07-0.40) (рис. 5).

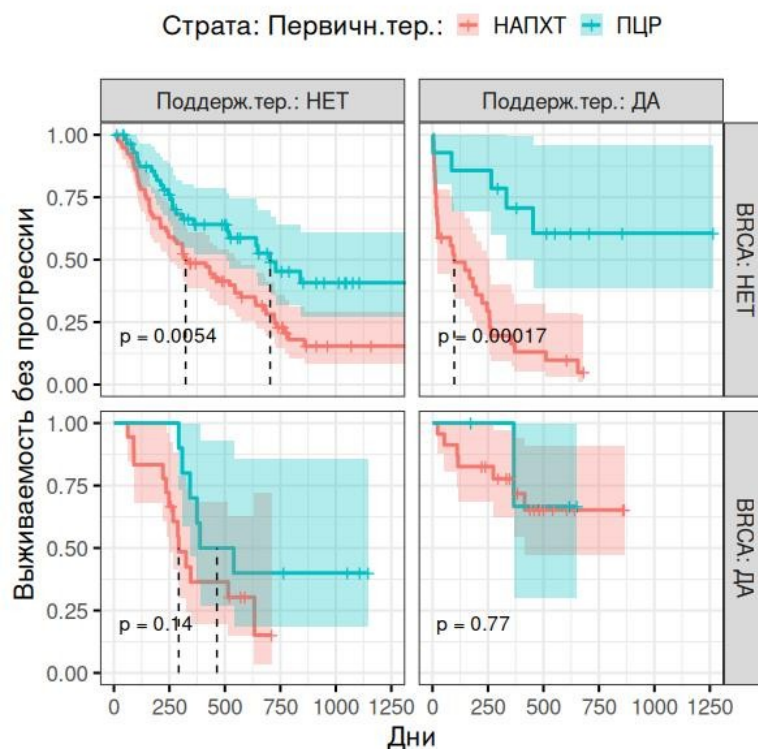


Рисунок 5 - Оценка влияние статуса BRCA и поддерживающей терапии
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.7>

Взаимодействие типа терапии и статуса BRCA: выбор первичной тактики лечения был более важен для пациенток с BRCA-wt, чем для BRCA-mut (рис. 6). У BRCA-wt пациенток проведение ПЦР снижало риск прогрессирования на 48% (HR=0.52, 95% CI 0.33-0.83) без поддерживающей терапии и на 82% (HR=0.18, 95% CI 0.07-0.49) при терапии ингибиторами VEGFR.

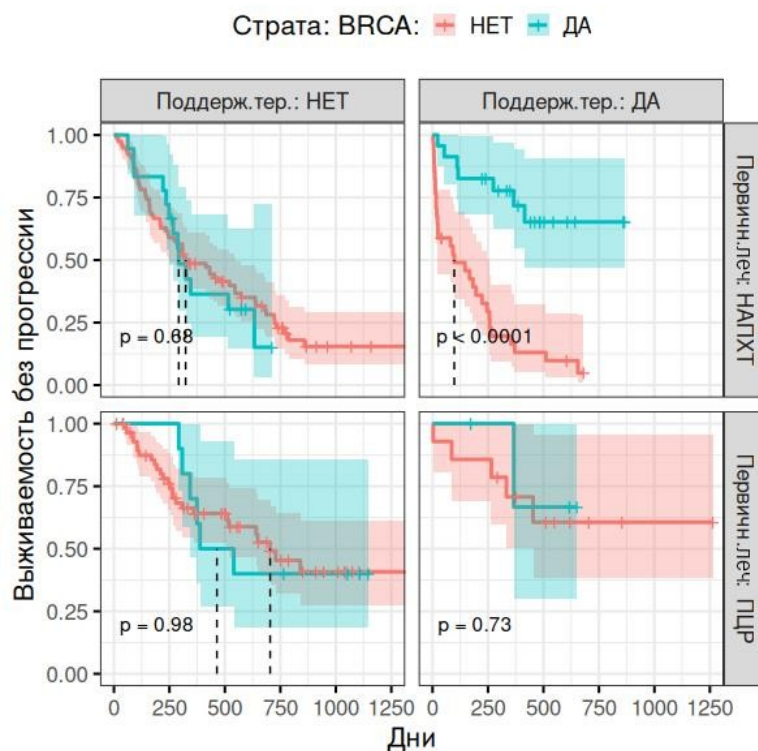


Рисунок 6 - Анализ взаимодействия типа терапии и статуса BRCA
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.8>

Обсуждение

Метаанализы подтверждают ключевую роль хирургического компонента в лечении РЯ. Bristow R и соавт. (N=6885) выявили значимую корреляцию между объемом циторедукции и выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [8]. Du Bois и соавт. (N=3126) показали, что медиана общей выживаемости (ОВ) при полной циторедукции достигала 99,1 мес. против 29,6 мес. при неоптимальной [9]. Аналогично, Chi D и Harter P с коллегами продемонстрировали значительное увеличение ОВ при увеличении частоты полных и оптимальных циторедукций [14], [15].

Однако агрессивная хирургия сопряжена с рисками. В исследовании Scorpion Fagotti A и соавт. зафиксировали значительный рост послеоперационных осложнений III-IV ст. по Clavien-Dindo в группе первичной ПЦР по сравнению с НАПХТ – 52,7% vs 5,7% [10]. В последующем анализе той же группы разницы в ВБП и ОВ между ПЦР и НАПХТ выявлено не было [11]. Метаанализ Cochrane Library (5 RCT, N=1774) также не обнаружил достоверных различий в ОВ и ВБП, но отметил значительно меньшую частоту серьезных нежелательных явлений в группе НАПХТ (6% vs 29%) [16].

Важным прогностическим фактором, по мнению Cho J и соавт., является биомаркерный и генетический портрет опухоли, включая инфильтрирующие лимфоциты (TIL) и мутации BRCA 1/2, ассоциированные с увеличением 5-летней выживаемости на 20% и более [12].

Следует отметить, что выбор тактики при РЯ не имеет универсального алгоритма. В ситуациях, однозначно позволяющих выполнить ПЦР, она предпочтительна (HR=0.46, p=0.00097). В сомнительных случаях (высокая коморбидность, распространенность процесса) ключевыми точками опоры становятся статус мутации BRCA и возможность последующей поддерживающей терапии. Для пациентов с BRCA-мутацией стратегия НАПХТ с последующей терапией ингибиторами PARP снижает риск прогрессирования на 82% (HR=0,18; p<0,001) по сравнению с BRCA-wt, что делает ее эффективной альтернативой. Для пациентов с BRCA-wt, напротив, более оправдан агрессивный хирургический подход (ПЦР), что подтверждается построенной моделью (рис. 7).

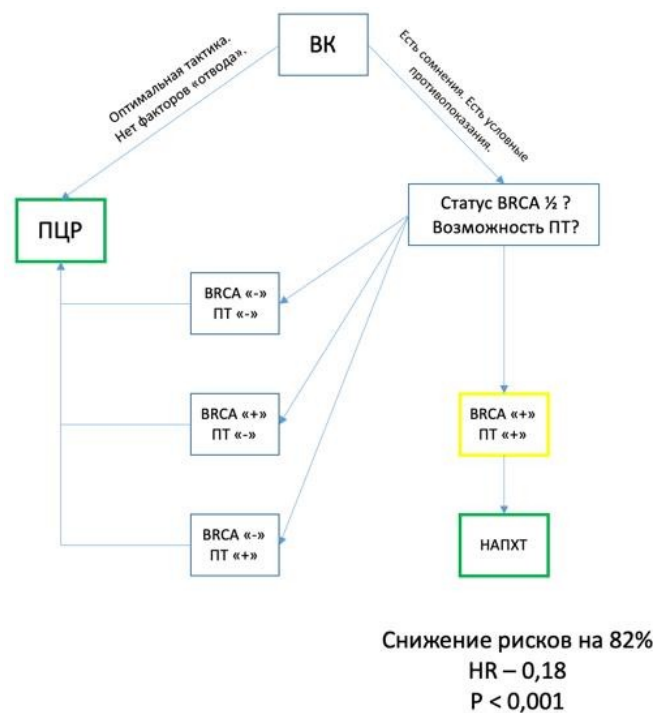


Рисунок 7 - Авторский алгоритм для выбора тактики терапии РЯ

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.41.9>

Примечание: условные сокращения: ВК – врачебный консилиум; ПТ – поддерживающая терапия; ПЦР – первичная циторедуктивная операция; НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия

Таким образом, стратификация на основе статуса генов BRCA и доступности поддерживающей терапии уже позволяет оптимизировать выбор первичной тактики лечения. В настоящее время ведется работа по интеграции в модель дополнительных данных (раздельный анализ BRCA1/2, ко-мутации по NGS, ИГХ-маркеры) для создания прецизионного и рутинно применимого алгоритма.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют нам сформулировать следующие выводы:

1. В общей популяции пациенток с РЯ ПЦР значимо снижает риск прогрессирования по сравнению с интервальным методом лечения.
2. Статус мутации в генах BRCA1/2 и возможность проведения поддерживающей терапии являются значимыми факторами, влияющими на выбор первичной тактики.

3. Для пациенток с *BRCA*-wt критически важен выбор в пользу ПЦР, в то время как для *BRCA*-mut пациенток эффективной альтернативой может быть НАПХТ+ИЦР с последующей поддерживающей терапией.

4. Разрабатываемый алгоритм, основанный на персонифицированных данных, позволяет улучшить результаты лечения в реальной клинической практике.

Дальнейшая работа будет направлена на интеграцию дополнительных молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

- Каприна А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 252 с.
- Pal T. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases / T. Pal, J. Permuth-Wey, J.A. Betts [et al.] // *Cancer*. — 2005. — Vol. 104, № 12. — P. 2807–2816.
- Rooth C. Ovarian cancer: risk factors, treatment and management / C. Rooth // *British Journal of Nursing*. — 2013. — Vol. 22, № 17. — P. 23–30.
- Luo Y. Association between germline *BRCA1/2* gene variants and clinicopathological features of ovarian cancer / Y. Luo [et al.] // *International Journal of General Medicine*. — 2024. — Vol. 17. — P. 75–84.
- Elattar A. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer / A. Elattar [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011. — № 8.
- Vergote I. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer / I. Vergote, C.G. Tropé, F. Amant [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363. — P. 943–953.
- Yang L. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of peri-operative outcome / L. Yang [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12, № 10. — P. e0186725.
- Bristow R.E. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R.E. Bristow, R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2002. — Vol. 20, № 5. — P. 1248–1259.
- Du Bois A. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials / A. Du Bois, A. Reuss, E. Pujade-Lauraine [et al.] // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115, № 6. — P. 1234–1244.
- Fagotti A. 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 / A. Fagotti, G. Ferrandina, G. Vizzielli [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2016. — Vol. 59. — P. 22–33.
- Fagotti A. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) / A. Fagotti, M.G. Ferrandina, G. Vizzielli [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2020. — Vol. 30, № 11. — P. 1657–1664.
- Cho J.H. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: optimal patient selection and response evaluation / J.H. Cho, S. Kim, Y.S. Song // *Chinese Clinical Oncology*. — 2018. — Vol. 7, № 6.
- Mahner S. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7) / S. Mahner [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2025. — Vol. 43, № 17. — P. LBA5500–LBA5500.
- Chi D.S. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm / D.S. Chi, E.L. Eisenhauer, O. Zivanovic [et al.] // *Gynecologic Oncology*. — 2009. — Vol. 114, № 1. — P. 26–31.
- Harter P. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer / P. Harter, Z.M. Muallem, C. Buhrmann [et al.] // *Gynecologic Oncology*. — 2011. — Vol. 121, № 3. — P. 615–619.
- Coleridge S.L. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer / S.L. Coleridge, A. Bryant, S. Kehoe, J. Morrison // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2021. — № 7. — Art. no. CD005343.

Список литературы на английском языке / References in English

- Kaprin A.D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Incidence and Mortality)] / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, and A.O. Shakhzadova. — Moscow : P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Centre for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2022. — 252 p. [in Russian]
- Pal T. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases / T. Pal, J. Permuth-Wey, J.A. Betts [et al.] // *Cancer*. — 2005. — Vol. 104, № 12. — P. 2807–2816.

3. Rooth C. Ovarian cancer: risk factors, treatment and management / C. Rooth // *British Journal of Nursing*. — 2013. — Vol. 22, № 17. — P. 23–30.
4. Luo Y. Association between germline BRCA1/2 gene variants and clinicopathological features of ovarian cancer / Y. Luo [et al.] // *International Journal of General Medicine*. — 2024. — Vol. 17. — P. 75–84.
5. Elattar A. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer / A. Elattar [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011. — № 8.
6. Vergote I. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer / I. Vergote, C.G. Tropé, F. Amant [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363. — P. 943–953.
7. Yang L. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of peri-operative outcome / L. Yang [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12, № 10. — P. e0186725.
8. Bristow R.E. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R.E. Bristow, R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2002. — Vol. 20, № 5. — P. 1248–1259.
9. Du Bois A. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials / A. Du Bois, A. Reuss, E. Pujade-Lauraine [et al.] // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115, № 6. — P. 1234–1244.
10. Fagotti A. 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 / A. Fagotti, G. Ferrandina, G. Vizzielli [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2016. — Vol. 59. — P. 22–33.
11. Fagotti A. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) / A. Fagotti, M.G. Ferrandina, G. Vizzielli [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2020. — Vol. 30, № 11. — P. 1657–1664.
12. Cho J.H. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: optimal patient selection and response evaluation / J.H. Cho, S. Kim, Y.S. Song // *Chinese Clinical Oncology*. — 2018. — Vol. 7, № 6.
13. Mahner S. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7) / S. Mahner [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2025. — Vol. 43, № 17. — P. LBA5500–LBA5500.
14. Chi D.S. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm / D.S. Chi, E.L. Eisenhauer, O. Zivanovic [et al.] // *Gynecologic Oncology*. — 2009. — Vol. 114, № 1. — P. 26–31.
15. Harter P. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer / P. Harter, Z.M. Muallem, C. Buhrmann [et al.] // *Gynecologic Oncology*. — 2011. — Vol. 121, № 3. — P. 615–619.
16. Coleridge S.L. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer / S.L. Coleridge, A. Bryant, S. Kehoe, J. Morrison // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2021. — № 7. — Art. no. CD005343.