

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>6</sup> Челябинское высшее военное авиационное Краснознаменное училище штурманов, филиал Военного учебно-научного центра Военно-воздушных сил «ВВА» (Челябинск, Россия)

## ВЫБОР ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С АСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ

В.В. Саевец<sup>1,2</sup>, Е.А. Ульрих<sup>3,4,5</sup>, Д.М. Ростовцев<sup>1</sup>, А.Ю. Шаманова<sup>1,2</sup>, А.А. Мухин<sup>1</sup>, С.И. Самодуров<sup>2</sup>, А.В. Таратонов<sup>1</sup>, Е.С. Глазырина<sup>6</sup>

### CHOOSING THE STAGE OF TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED FORMS OF OVARIAN CANCER

**В.В. Саевец<sup>1,2</sup>**

Кандидат медицинских наук, хирург-онколог, заведующая отделением онкологическим гинекологическим ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ЮУТМУ, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42. ORCID: 0000-0003-2572-2408.

**Е.А. Ульрих<sup>3,4,5</sup>**

Доктор медицинских наук, профессор, хирург-онколог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ORCID: 0000-0002-1127-8863.

**Д.М. Ростовцев<sup>1</sup>**

Доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42. ORCID: 0000-0002-8956-7921

**А.Ю. Шаманова<sup>1,2</sup>**

Кандидат медицинских наук, врач патологоанатом, ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», доцент кафедры патологической анатомии ЮУТМУ, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42. ORCID: 0000-0002-9280-0608.

**А.А. Мухин<sup>1</sup>**

Врач хирург-онколог ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» ORCID: 0000-0002-2665-8607.

**С.И. Самодуров<sup>2</sup>**

Врач ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ЮУТМУ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

**А.В. Таратонов<sup>1</sup>**

Врач хирург-онколог ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» ORCID: 0000-0001-6178-912X.

**Е.С. Глазырина<sup>6</sup>**

Доцент, кандидат педагогических наук, доцент 5-й кафедры иностранных языков ЧВВАКУШ, филиал ВУНЦ ВВС «ВВА», 454015, Россия, г. Челябинск, ул. Городок 11, д. 1. ORCID: 0000-0001-8900-7273.

**V.V. Saevets<sup>1,2</sup>**

Candidate of Medical Sciences, Oncologist-Surgeon, Head of the Oncological Gynecological Department of Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64. ORCID: 0000-0003-2572-2408.

**E.A. Ulrich<sup>3,4,5</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Professor, oncologist surgeon, FSBI «NMIC named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia, I.I. Mechnikov NWSMU, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation, FSBI «NMIC of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation, 197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2. ORCID: 0000-0002-1127-8863.

**D.M. Rostovtsev<sup>1</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Chief Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine, 454087, Chelyabinsk, Blucher str., 42. ORCID: 0000-0002-8956-7921.

**A.Yu. Shamanova<sup>1,2</sup>**

Candidate of Medical Sciences, Pathologist, Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear medicine, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 454087, Chelyabinsk, Blucher str., 42.  
ORCID: 0000-0002-9280-0608.

**A.A. Mukbin<sup>1</sup>**

Surgeon-oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine.  
ORCID: 0000-0002-2665-8607.

**S.I. Samodurov<sup>2</sup>**

Resident Physician of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.  
ORCID: 0000-0002-8956-7921

**A.V. Taratonov<sup>1</sup>**

Ocologist surgeon of Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine.  
ORCID: 0000-0001-6178-912X.

**E.S. Glazyrina<sup>6</sup>**

Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor of the 5th Department of Foreign Languages, Higher Aviation Military School of Navigators, Chelyabinsk, 454015, Chelyabinsk, Gorodok str. 11, 1.  
ORCID: 0000-0001-8900-7273.

Рак яичников занимает третье место среди опухолей репродуктивной системы у женщин. Это заболевание не имеет скрининга, характеризуется скрытым течением и, как следствие, диагностируется на распространенных стадиях опухолевого процесса. Существует два метода лечения данного заболевания: агрессивная циторедуктивная операция и противоопухолевая лекарственная терапия. Однако этапность подходов вызывает наибольшую дискуссию среди онкологов. В данной статье будут рассмотрены подходы к выбору этапа лечения пациенток с распространенным раком яичников на основе анализа международных исследований.

**Ключевые слова:** рак яичников, хирургическое лечение, интервальная циторедукция, первичная циторедукция.

Ovarian cancer ranks third among the tumors of the reproductive system in women. This disease has no screening. It is characterized by a latent course and, as a result, is diagnosed at the advanced stages of the tumor process. There are two methods of treatment for this disease: aggressive cytoreductive surgery and anticancer drug therapy. However, the phasing of approaches causes controversy among oncologists. This article will consider approaches to choosing the stage of treatment for patients with advanced ovarian cancer based on the analysis of international studies.

**Key words:** ovarian cancer, surgical treatment, interval cytoreduction, primary cytoreduction.

## Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак яичников (РЯ) находится на 9 месте, а среди опухолей репродуктивной системы женщин является наиболее агрессивным злокачественным новообразованием (ЗНО) [1-3]. Ежегодно в России заболевают более 14 000 женщин, погибают от РЯ 7500 больных. Показатели заболеваемости РЯ остаются стабильно высокими, составляя в 2019 году 11,0 случаев на 100 000 женского населения. Агрессивность заболевания обусловлена большим числом распространенных форм РЯ (III и IV стадии), на которые в 2019 году приходится 58,3% впервые выявленных случаев данной опухоли [1-3]. Средний возраст женщин на момент установления диагноза РЯ – 59,3 года. Данное новообразование занимает пятое место по смертности от рака среди женщин, на него приходится больше смертей, чем от любого другого ЗНО женской репродуктивной системы. Летальность от РЯ в течение года с момента установления диагноза в 2018 году составила 21,3% случаев. Отсутствие скрининга РЯ, его скрытое клиническое

течение – основные причины диагностики данного заболевания на поздних стадиях.

Показатели выживаемости пациенток с РЯ зависят от клинической стадии заболевания, распространенности опухолевого процесса, полноты циторедуктивного лечения, проведения противоопухолевой лекарственной терапии, возможностей и опыта клинического центра, а также, что немаловажно, соблюдения сроков проведения химиотерапии (ХТ) [1, 4, 6-8]. Стандартным лечением данного ЗНО является проведение двух компонентов лечения. К ним относится «агрессивная» хирургическая тактика и ХТ [7-9]. Однако, последовательность данной комбинации методов лечения является наиболее обсуждаемой темой на протяжении нескольких десятилетий. Онкогинекологическое научно-практическое сообщество разделилось на сторонников первичной и интервальной циторедукции [9-13]. При первичной циторедукции (ПЦР) лапаротомия дает хирургу возможность тщательной ревизии органов брюшной полости, забрюшинного пространства, визуализировать опухоль, которая после проведения ХТ

может не визуализироваться в следствии резорбции, и служить источником продолженного роста опухоли или прогрессирования заболевания. Таким образом, целью операции на первом этапе является удаление опухоли в объеме максимальной полной циторедукции, удаление без визуально определяемой остаточной опухоли. Данное вмешательство сопряжено с большим количеством осложнений, длительным временным периодом операции, нередко сопровождается резецированием соседних органов, вовлеченных в опухолевый процесс, что требует большого профессионализма и опыта хирурга, участия мультидисциплинарной команды и длительной реабилитации в послеоперационном периоде с длительной госпитализацией [4, 6, 14]. Вторым этапом проводится блок противоопухолевой лекарственной терапии, состоящий из 6 циклов химиотерапевтического лечения. Приверженцы ПЦР считают, что проведенная операция на первом этапе даже не в полном объеме позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость пациенток [4, 8, 14-16]. В теории, максимальное хирургическое вмешательство позволяет удалить объем опухолевой массы и помочь преодолеть внутреннюю лекарственную устойчивость, увеличить перфузию лекарственного средства, усилить иммунологический ответ организма пациентки на проведение ХТ [17].

В качестве альтернативы первичной операции по удалению опухоли с последующей ХТ, некоторые авторы исследовали использование неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) перед циторедуктивной операцией. Сторонники интервальной циторедукции предлагают выполнять хирургическое лечение после 2–3 циклов НАХТ, которая позволяет вызвать резорбцию опухоли, сократить ее размеры, тем самым облегчить возможность выполнения хирургического лечения в объеме полной циторедукции [18-20]. При этом, количество осложнений и время хирургического вмешательства значительно сокращается, уменьшается риск одномоментного выполнения резекции соседних органов, что делает минимальным время реабилитации в послеоперационном периоде и пребывание пациента на койке круглосуточного стационара [21-22]. Данные преимущества особенно актуальны в условиях ковид-инфекции и ограничении коечного фонда круглосуточного стационара.

При оперативном вмешательстве, согласно рекомендациям российского общества клинической онкологии (RUSSCO), необходимо стремиться к полной циторедукции на первом этапе, включающей экстирпацию матки с придатками, большого сальника на уровне большой кривизны желудка и удаления всех макроскопически видимых опухолевых очагов [8].

Таким образом, очередность выполнения этапа хирургического лечения остается предметом дискуссий, что диктует необходимость пересмотра подходов к терапии пациенток с злокачественными новообразованиями согласно последним данным литературы.

## Историческая справка

Первоначально интервальная циторедуктивная операция (ИЦР) после ХТ была разработана как стратегия спасения для пациентов, перенесших не оптимальную первичную операцию.

Так, в 1995 году van der Burg опубликовал первое исследование III фазы, в котором оценивали эффективность интервальной циторедукции после индукционной ХТ у пациентов, перенесших неадекватную операцию до начала системного лечения. Общая выживаемость была выше на 6 месяцев у пациентов, перенесших интервальную циторедукцию, по сравнению с пациентами, которым не была выполнена циторедуктивная операция [23].

Используя аналогичный дизайн, исследование GOG 152 оценило роль интервальной циторедукции у пациентов с остаточным проявлением заболевания (при остаточной опухоли более >1 см) после циторедуктивной операции. В данном исследовании не наблюдалось улучшения показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [12, 24-25].

A. Du Bois анализируя все выше перечисленные исследования сделал вывод, что между ними было важное различие в намерениях и масштабах первичной операции, что могло бы объяснить разницу в исходах. Эти данные свидетельствуют о том, что вторичная ИЦР у пациентов с остаточным заболеванием, несмотря на максимальную по своему объему первичную операцию, не может улучшить выживаемость [11, 19].

Однако различия в отборе пациентов также могли повлиять на эти, казалось бы, противоположные результаты.

## Современные исследования сравнения первичной и интервальной циторедуктивной операции

В настоящее время опубликованы результаты четырех рандомизированных исследований фазы III (EORTC-55971; CHORUS; JCOG-0602; SCORPION), в которых рассматривалась эффективность и безопасность НАХТ с последующей интервальной циторедукцией в сравнении с первичной операцией и последующей ХТ препаратами платины.

### Европейское исследование EORTC 55971

В 2010 году были опубликованы первые результаты исследования EORTC 55971 Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) [16]. Было представлено рандомизированное многоцентровое исследование, длившееся с сентября 1998 года по январь 2009 год, с охватом 40 медицинских учреждений из 11 стран мира. Целью данного исследования было сравнение двух подходов к лечению РЯ: НАХТ с последующей интервальной операцией и ПЦР с последующей адьювантной химиотерапией

(АХТ). Исследователями проведена оценка качества жизни и возникших осложнений. Пациенты (N=632) были распределены по группам: 1 группа – для проведения ПЦР (n=310) и 2 группа – для интервальной циторедукции (n=322). Большинство пациентов в исследовании имели распространенную стадию заболевания – IIIС или IV (метастатические поражения размером более 5 см в диаметре были зарегистрированы у 74,5% пациентов, вторичные очаги опухоли более 10 см – у 61,6%). Остаточная опухоль в диаметре 1 см или меньше была зарегистрирована у 41,6% пациенток после первичного удаления опухоли и у 80,6% пациенток после интервальной операции. Среднее время хирургического вмешательства в 1 группе исследования с проведением ПЦР – 165 минут, во 2 группе с интервальной циторедукцией – 180 минут. Летальность в послеоперационном периоде (менее <28 дней) в первой группе составила 8 случаев (2,5%), во второй – 2 случая (0,7%). Кровотечение 3 или 4 степени зафиксировано у 7,4% пациентов 1 группы исследования и у 4,1% 2 группы, инфекционные осложнения наблюдались – у 8,1% и 1,7%, а венозные осложнения – у 2,6 и 0% соответственно. Общая выживаемость (ОВ) составила 29 месяцев среди пациенток 1 группы, и 30 месяцев – 2 группы.

В анализируемых случаях без остаточной опухоли (полная циторедукция), а также с остаточной опухолью диаметром от 1 мм до 10 мм (субоптимальная циторедукция) и с опухолью диаметром более 10 мм (неоптимальная циторедукция), показатели ОВ составили 45, 32 и 26 месяцев соответственно в группе перенесших первичную операцию и 38, 27 и 25 месяцев в группе с НАХТ.

По результатам исследования EORTC 55971 при сравнении двух групп распространенных форм РЯ после НАХТ с последующей интервальной операцией и после ПЦР с последующей ХТ не были обнаружены значимые различия по показателям ОВ, но процент осложнений и летальных исходов был выше в группе ПЦР. Однако в данном исследовании авторы не пояснили, почему ПЦР была по времени значительно короче, чем ИЦР, ведь на практике ПЦР в два и три раза длится дольше. Хотя, вероятно, именно короткая длительность ПЦР и объясняет низкий процент (19%) полных циторедукций.

### Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

В 2012 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования онкогинекологов Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) по анализу результатов лечения пациенток, получавших первичную циторедуктивную операцию в течение идентичного периода времени, как и в опубликованном исследовании EORTC (с сентября 1998 г. по декабрь 2006 г.), с использованием аналогичных критериев включения. Данное исследование было ини-

цировано MSKCC, так как экспертов насторожил тот факт, что общая выживаемость для пациентов, рандомизированных в группу ПЦР в исследовании EORTC, была значительно ниже, чем в предыдущих исследованиях, включая проспективные исследования Gynecologic Oncology Group (GOG) (в данном исследовании медиана общей выживаемости составила 106 месяцев) [27].

В исследовании MSKCC было включено 316 пациенток с диагнозом РЯ IIIС-IV стадии заболевания, из них 31 (10%) пациентке была проведена НАХТ, а 285 (90%) пациентке – ПЦР с последующей послеоперационной ХТ на основе препаратов платины и таксанов.

В ходе исследования 93 из 285 пациенток (33%) была достигнута первичная полная циторедукция с проведением обширных хирургических вмешательств: перитонэктомии и/или резекции диафрагмы, спленэктомии, дистальной резекции поджелудочной железы, частичной резекции печени, холецистэктомии. После циторедукции у 69 (24%) пациенток зарегистрировано отсутствие визуально определяемой остаточной опухоли; у 134 (47%) пациенток остаточная опухоль зарегистрирована  $\leq 1$  см; у 82 (29%) – более >1 см.

В послеоперационном периоде были зарегистрированы осложнения 3 степени у 24 (8%) пациенток, 4 степени у 1 (0,4%) пациентки и в 2 случаях (0,7%) зарегистрирован летальный исход. Таким образом у 27 (около 9%) зафиксированы осложнения 3–5 степени. В послеоперационном периоде ХТ на основе платины и таксанов проведена 281 (99%) пациентам, а 4 пациентам лечение не проведено в связи с наличием послеоперационных осложнений. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для пациентов, получавших ПЦР составила 17 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ), 14,9–18,5), а медиана ОВ – 50 месяцев (95% ДИ, 43,5–55,6). В зависимости от объема остаточной опухоли медиана ВБП составила 17 месяцев при остаточной опухоли до 1 см, 13 месяцев при остаточной опухоли более 1 см соответственно. При полной циторедукции в зависимости от объема остаточной опухоли медиана ОВ без остаточной опухоли составила 78 месяцев, с остаточной опухолью до 1 см – 50 месяцев, более 1 см – 36 мес. Результаты исследования показателей выживаемости в группах исследования представлены на рисунках 1 и 2.

Данное исследование MSKCC демонстрирует преимущество в ОВ и ВБП при условии выполнения первичной полной циторедуктивной операции на первом этапе. Кроме того, в исследовании доказана зависимость показателей выживаемости от объема остаточной опухоли. В дискуссионной части исследования преимущество по выживаемости при ПЦР основано на гипотезе Скипера – дробного уничтожения клеток. Согласно данной теории постоянная доля опухолевых клеток погибает при проведении

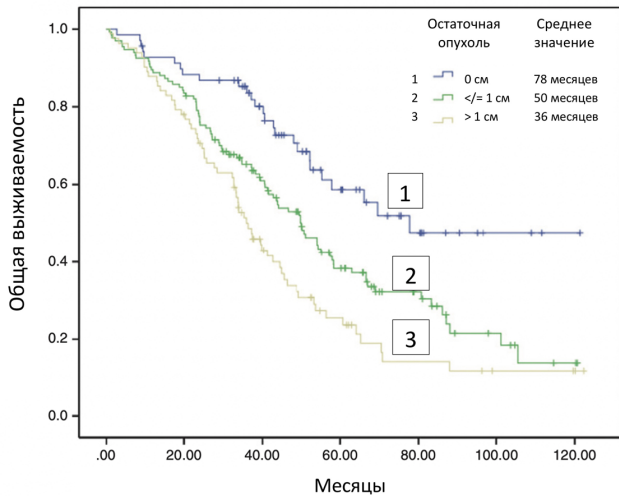


Рис. 1. Динамика показателей общей выживаемости при распространенных формах РЯ в зависимости от объема остаточной опухоли, исследование MSKCC

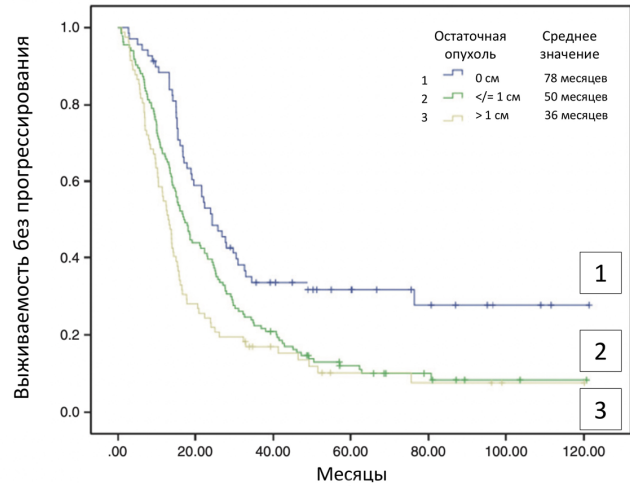


Рис. 2. Динамика показателей выживаемости без прогрессирования при распространенных формах РЯ в зависимости от объема остаточной опухоли, исследование MSKCC

каждого цикла ХТ [28]. Следовательно, возможно достижение полного удаления опухоли при условии, что абсолютное количество клеток в начале ХТ низкое за счет удаления основной массы опухоли при хирургическом лечении [29]. Кроме того, авторами исследования MSKCC постулировалось, что НАХТ способствует формированию пула резистентных клеток, устойчивых к последующей ХТ, и снижает ответ на проведение АХТ после НАХТ.

Результатами исследования MSKCC показано преимущество в лечении пациенток при «агрессивной» хирургической тактике [10, 30-32].

### CHORUS

Рандомизированное контролируемое исследование CHORUS проведено с 1 марта 2004 года по 30 августа 2010 года на базе 87 больниц Великобритании и Новой Зеландии, в которое были включены пациентки с распространенными стадиями РЯ [33]. Дизайн исследования был разработан в соответствии с дизайном EORTC 55971 [26]. Выборку в 550 пациенток распределили в две группы: 1 группу составили случаи для проведения ПЦР с последующей ХТ (n=276), 2 группу – для интервальной циторедукции (n=274).

В обеих группах начало послеоперационной ХТ стартовало в течение 6 недель после операции по стандартной схеме: карбоплатин АUC5-6 и паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.

Показатели ОВ были одинаковыми в обеих группах исследования, хотя 3-летняя выживаемость ниже прогнозируемой составила 32% случаев в 1 группе первичного хирургического вмешательства по сравнению с 34% случаев во 2 группе исследования после интервальной циторедукции. Медиана ОВ составила 22,6 месяцев и 24,1 месяца в 1 и 2 группах исследования соответственно (рис. 3).

В группе исследования после НАХТ показатели ВВП составили 12,0 месяцев и превышали аналогич-

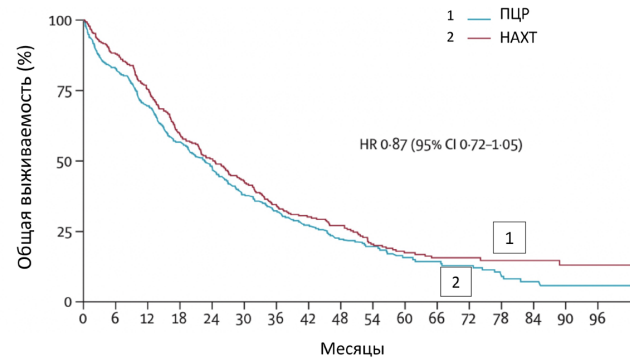


Рис. 3. Динамика показателей общей выживаемости при распространенных формах РЯ в зависимости от этапа хирургического лечения, исследование CHORUS, где ПЦР – первичная циторедукция, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

ные параметры в сравнении с 10,7 месяцами в группе после первичного хирургического вмешательства. Среднее время операции составляло 120 минут в обеих группах. Показатели размеров остаточной опухоли в 1 и 2 группах сравнения в зависимости от клинической стадии РЯ и этапа циторедукции представлены в таблице 1.

Послеоперационная летальность в течение 28 дней после хирургического вмешательства в группе исследования с проведенной НАХТ зафиксирована у 1 (1%) пациентки, тогда как в группе после ПЦР – у 14 (6%) пациенток. Инфекционные осложнения наблюдались у 16 (6%) пациенток при ПЦР и у 6 (3%) пациенток в группе при интервальной циторедукции.

Спектр осложнений в группах исследования представлен в таблице 2.

Данное исследование демонстрирует высокий риск осложнений и летальных исходов при проведении ПЦР операции, при этом результаты выживаемости сопоставимы вне зависимости от этапа хирургического лечения.

Таблица 1.

Показатели размеров остаточной опухоли в 1 и 2 группах сравнения в зависимости от клинической стадии РЯ и этапа циторедукции, исследование CHORUS

	ПЦР (n=255)	%	НАХТ (n=219)	%	Всего (n=474)	%
Среднее время операции, минуты	120		120		120	
Количество случаев, не вошедших в исследование	27		32		58	
Размер остаточной опухоли среди всех пациентов	ПЦР (n=255)	%	НАХТ (n=219)	%	Всего (n=474)	%
0 см	39	17%	79	39%	118	27%
<= 1см	57	24%	68	34%	125	29%
> 1см	137	59%	54	27%	191	44%
Количество случаев, не вошедших в исследование	22		18		40	
Размер остаточной опухоли среди пациентов с III стадией РЯ	ПЦР (n=255)	%	НАХТ (n=219)	%	Всего (n=474)	%
0 см	29	16%	54	43%	93	28%
<= 1см	44	25%	48	33%	93	28%
> 1см	105	59%	36	24%	141	43%
Количество случаев, не вошедших в исследование	15		13		28	
Размер остаточной опухоли среди пациентов с IV стадией РЯ	ПЦР (n=255)	%	НАХТ (n=219)	%	Всего (n=474)	%
0 см	10	18%	15	29%	25	23%
<= 1см	13	24%	19	37%	32	30%
> 1см	32	58%	18	35%	50	47%
Количество случаев, не вошедших в исследование	7		5		12	

Таблица 2.

Спектр осложнений после первичной и интервальной циторедукции распространенных форм РЯ

	ПЦР (n=255)	%	НАХТ (n=219)	%	Всего (n=474)	%
Все осложнения 3 или 4 степени	60	24%	30	14%	90	20%
Кровотечение	8	3%	14	7%	22	5%
Венозная тромбоземболия	5	2%	0	0%	5	1%
Аритмия	3	1%	0	0%	3	1%
Гипертония	6	2%	2	1%	8	2%
Лихорадка	0	0%	0	0%	0	0%
Диарея	4	2%	2	1%	6	1%
Кишечные свищи	2	1%	1	<1%	3	1%
Тошнота	12	5%	1	<1%	13	3%
Рвота	12	5%	1	<1%	13	3%
Кишечная обструкция	2	1%	1	<1%	3	1%
Брюшная боль	4	2%	2	1%	6	1%
Влагалищные свищи	1	<1%	1	<1%	2	<1%
Обструкция мочевого протока	1	<1%	0	0%	1	<1%
Потеря массы тела	0	0%	0	0%	0	0%

Результаты исследования CHORUS подтвердили выводы EORTC, что первичная химиотерапия является допустимым вариантом лечения этой категории пациенток.

Вероятной причиной крайне низких показателей выживаемости пациенток в исследованиях CHORUS и EORTC является неполная циторедукция при распространенных формах РЯ.

### JCOG-0602

В ответ на европейские исследования, с ноября 2006 года по октябрь 2011 года в Японии было проведено рандомизированное открытое исследование III фазы, проведенное Японской группой клинической онкологии (JCOG-0602) [34]. Целью данного исследования была оценка эффективности НАХТ в сравнении с ПЦР при РЯ III–IV стадии. Две группы исследования составила выборка 301 пациентки: 1 группа ПЦР с последующей АХТ (n=149); 2 группа НАХТ с последующей интервальной циторедукцией (n=152).

В плане лечения пациентам с остаточной опухолью более >1 см в диаметре после ПЦР (n=49) и четвертого цикла ХТ было возможно проведение интервальной циторедукции.

В ходе дальнейшего исследования пациенткам было запланировано до 8 циклов ХТ, однако все 8 циклов ХТ в первой группе полностью получили 99 пациенток и 103 во второй группе ввиду нежелательных реакций.

Стандартные хирургические процедуры в обеих группах включали тотальную абдоминальную гистерэктомию, оментэктомию и максимальное удаление метастатических очагов. Систематическая тазовая лимфаденэктомия и/или парааортальная лимфаденэктомия были разрешены, но исключены из стандартных процедур. Все операции проводились

под контролем онкологов-гинекологов, сертифицированных Японским обществом гинекологической онкологии. Минимально инвазивные операции, такие как лапароскопическая или роботизированная хирургия, были запрещены. В ходе исследования ХТ проводилась по стандартной схеме: включала комбинацию паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>, день 1) и карбоплатина (AUC-6, день 1).

В результате, показатели ОВ для всех рандомизированных пациентов составили 49 месяца и 44 месяца в группах ПЦР и НАХТ, соответственно.

Средние значения ВВП составили 15,1 и 16,4 месяца в группах ПЦР и интервальной циторедукции соответственно.

Такие результаты выживаемости вероятно были связаны с низким процентом выполнения полных циторедукций на первом этапе (полная циторедукция была выполнена у 11% больных на первом этапе и у 37% больных в интервале).

Однако в исследовании был выполнен поданализ, оценивающий выживаемость пациенток в зависимости от проведенной полноты циторедукции (рис. 4-5).

В зависимости от этапа выполнения хирургического лечения и объема остаточной опухоли был получен выигрыш по показателям ОВ при выполнении первичной полной циторедуктивной операции.

Не было подтверждено преимуществ НАХТ по сравнению с ПЦР в отличие от ранее описанных исследований EORTC 55971 и CHORUS, которые показали не меньшие показатели ОВ в группах исследования с проведенной НАХТ и ПЦР.

Возможными причинами несопоставимых результатов являются различные дизайны исследований, протоколы лечения и хирургические исходы, а также более низкая статистическая мощность в исследовании JCOG-0602 (табл. 3).

Таблица 3.

**Сопоставление некоторых результатов исследований JCOG-0602, EORTC 55971 и CHORUS, где ПЦР – первичная циторедукция, ИЦР – интервальная циторедукция, ВВП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость**

	EORTC		CHORUS		JCOG	
	ПЦР	ИЦР	ПЦР	ИЦР	ПЦР	ИЦР
Включенные в исследование пациенты	336	334	276	274	149	152
Количество проведенных операций	310	322	251	217	147	130
Среднее время операции в минутах	165	180	120	120	240	302
Остаточная опухоль						
0 см	61 (19%)	151 (51%)	39 (17%)	79 (39%)	17 (12%)	83 (64%)
<1 см	70 (22%)	87 (30%)	57 (22%)	68 (34%)	38 (26%)	24 (18%)
>=1 см	167 (53%)	52 (18%)	137 (59%)	54 (27%)	92 (63%)	23 (18%)
Исход						
ВВП	12	12	10,7	12	15,1	16,4
ОВ	29	30	22,6	24,1	49	44,3

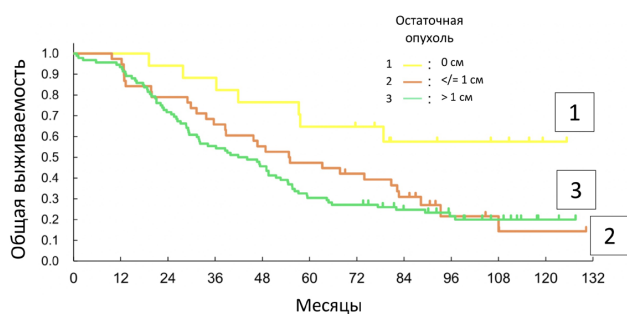


Рис. 4. Динамика показателей общей выживаемости в группах сравнения распространенных форм РЯ после первичной циторедукции (ПЦР) в зависимости от размера остаточной опухоли, исследование JCOG-0602

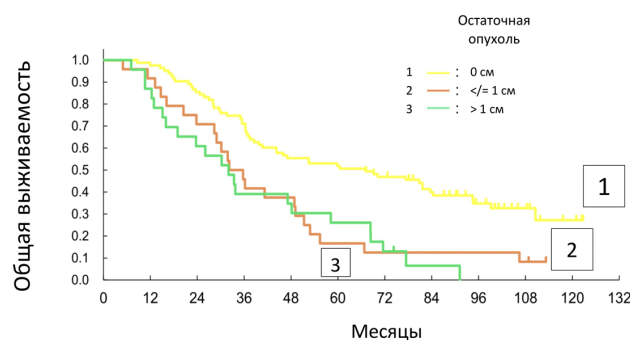


Рис. 5. Динамика показателей общей выживаемости в группах сравнения распространенных форм РЯ после интервальной циторедукции (ИЦР) в зависимости от размера остаточной опухоли, исследование JCOG-0602

Таким образом, в данном исследовании JCOG-0602 неэффективность НАХТ в плане ОВ не подтверждена. Результаты исследования показывают, что НАХТ не всегда может заменить ПЦР, однако данное исследование имело меньший размер выборки по сравнению с EORTC 55971 и CHORUS. А также следует учитывать расовые различия исследуемых популяции (азиатская и европейская).

## SCORPION

В итальянском исследовании SCORPION – NCT01461850, опубликованном в 2020 году, авторами проведено сравнение первичной и интервальной циторедуктивных операций. В исследование включено 171 пациентка в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом РЯ IIIС или IV стадией ранее не получавшими химиотерапию, ECOG статусом 0–2 [35]. Во время лапароскопии выборку распределили на две группы: 84 пациентки с проведенной ПЦР (1 группа) и 87 пациенток с интервальной циторедукцией (2 группа).

Если была выбрана ПЦР, одновременно выполнялась открытая циторедуктивная операция.

Частота полной резекции (R0) различалась в группах (47,6% в 1 группе против 77,0% во 2 группе;  $p=0,001$ ). Было зарегистрировано 53 послеоперационных осложнения, которые преобладали в 1 группе

по сравнению со 2 группой (25,9% против 7,6% соответственно;  $p=0,0001$ ). Период наблюдения составил 59 месяцев (95% ДИ от 53 до 64).

Медиана ВВП и медиана ОВ составили 15 месяц и 41 месяц для пациентов первой группы, по сравнению с 14 и 43 месяцами для пациентов, которым назначена НАХТ (рис. 6).

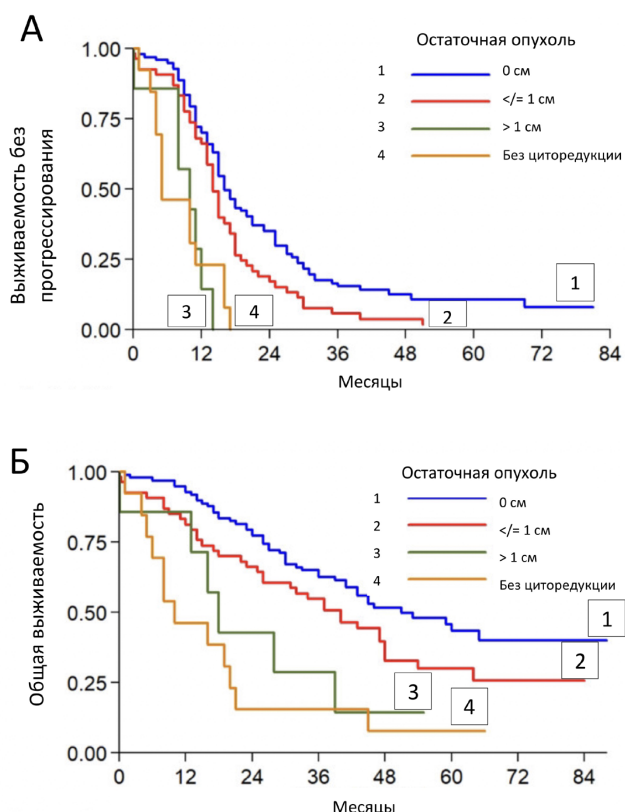


Рис. 6. Результаты (А) Выживаемости без прогрессирования (Б) Общей выживаемости в зависимости от объема остаточной опухоли

Медиана времени операции составила 460,6 минут при ПЦР у пациенток 1 группы и 253,2 минуты при интервальной циторедукции у пациенток второй группы. Среднее время госпитализации в 1 и 2 группах сравнения составило 14,8 дней и 6,7 дней соответственно.

В раннем послеоперационном периоде (<30 дней) осложнения 3 и 4 степени наблюдались у 43 пациенток 1 группы и у 7 пациенток 2 группы исследования.

В исследовании SCORPION фазы III ИЦР была связана со значительно более низким уровнем количества послеоперационных осложнений, включая послеоперационные летальные исходы. Однако, НАХТ не смогла продемонстрировать каких-либо преимуществ по показателям ВВП по сравнению с первичным хирургическим лечением. Действительно, ПЦР по сравнению с интервальной циторедукцией имеет схожую эффективность (хотя исследование было немногочисленным), а диапазоны выживаемости были аналогичны другим исследованиям [35, 36].



## Исследование Nashmia Al Mutairi, Tien Le.

В 2018 году было опубликовано совместное ретроспективное исследование, проведенное с 2007 по 2009 годы министерством здравоохранения Саудовской Аравии и отделением гинекологической онкологии Университета Оттавы [37]. Основной целью исследования было изучение влияния НАХТ у пациенток с оптимальной циторедукцией (с остаточной опухолью менее <1 см).

Выбранной тактикой в данном исследовании была НАХТ с последующей интервальной циторедукцией. Данная тактика была выбрана из соображений ограничения объема операции и уменьшения интраоперационных и послеоперационных осложнений исходя из анализа результатов проспективного клинического исследования SCORPION, в котором было показано, что НАХТ снижает риск послеоперационных осложнений и улучшает качество жизни у пациенток с исходно распространенным опухолевым процессом [18, 35, 38].

В исследовании под контролем компьютерной томографии (КТ) выполнялась биопсия опухоли с последующим проведением 3-4 циклов стандартной ХТ препаратами карбоплатин (AUC-6) и паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>). После интервального хирургического вмешательства было проведено еще 3-4 цикла химиотерапии по прежней схеме. Пациенткам, направленным на ПЦР, было проведено 6 циклов идентичной ХТ после операции. Пациенткам с оптимальной циторедукцией в послеоперационном периоде проводилась внутрибрюшинная ХТ по схеме, аналогичной той, что использовалась в клиническом исследовании GOG 172 [6, 7, 39, 40].

Большинство пациенток (97%) имели статус ECOG 2 и менее баллов.

При среднем сроке наблюдения 32,9 месяца (диапазон 3–65 месяцев) ВВП составила 23,3 месяца для пациентов, перенесших первичную операцию (1 группа исследования) по сравнению с 15,8 месяцами у пациентов, получавших интервальную циторедукцию (2 группа). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 24 (39%) из 61 пациентки в 1 группе исследования в сравнении с 26 (79%) из 33 пациенток 2 группы исследования ( $p < 0,001$ ).

Общая выживаемость по кривым Каплана-Мейера составила 52,9 месяца (95% ДИ 49,32–56,48) в 1 группе первичного хирургического вмешательства по сравнению с 49,57 месяцами (95% ДИ 41,95–57,18) во 2 группе НАХТ (статистика логарифмического ранга 4,72;  $p = 0,03$ ) (рис. 7).

В данном исследовании было показано, что НАХТ независимо связана со значительным ухудшением показателей ОВ. Этот результат сохраняется даже при интраперитонеальной ХТ, которая, как было показано, имеет преимущество в сравнении со стандартной внутривенной ХТ [37, 41, 42].

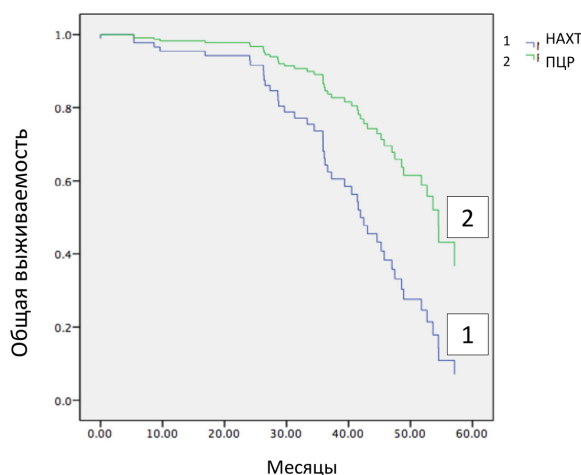


Рис. 7. Показатели выживаемости в зависимости от этапа хирургического лечения, где ПЦР – первичная циторедукция, НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

## Критика исследований

На сегодняшний день представлены результаты ряда рандомизированных исследований, целью которых являлось сравнение по ряду параметров первичной и интервальной циторедукции при лечении распространенных форм РЯ.

К ним относятся исследования CHORUS, EORTC, MSSC, SCORPION, JCOG, исследование из Саудовской Аравии.

По результатам данных исследований вне зависимости от этапа хирургического лечения получены различные показатели общей и безрецидивной выживаемости. Европейские исследования CHORUS, EORTC продемонстрировали сходные результаты в показателях выживаемости пациенток вне зависимости от этапности выполнения хирургического лечения, при этом количество осложнений было существенно выше в 1 группе исследования (после первичных циторедукций). Ряд исследований, таких как MSSC, SCORPION, JCOG продемонстрировали иные результаты. В данных работах была показана эффективность проведения ПЦР по сравнению с ИЦР. В исследованиях CHORUS и EORTC критически обсуждаемым явился короткий временной интервал выполнения первичного хирургического лечения (по данным CHORUS он составил 120 мин., по данным EORTC – 165 минут) в отличие от времени проведения операций при ИЦР (120 минут и 180 минут соответственно). Таким образом, время первичной операции в исследованиях составило 2–3 часа. Стоит отметить, что выполнение качественной полной циторедукции за указанный промежуток времени сомнительно выполнимо даже в условиях современно технически оснащенной операционной. В противоположность этому, в исследованиях SCORPION и JCOG время операции на первом этапе составило 460 минут и 240 минут соответственно, что в 3 раза дольше, чем в ранее описанных исследованиях CHORUS и EORTC.

Также критически обсуждаемым в исследованиях CHORUS и EORTC является качество выполняемого оперативного вмешательства. В данных исследованиях полную циторедукцию на первом этапе удалось выполнить лишь в 17% (CHORUS) и 19% (EORTC) случаев, в отличие от аналогичных показателей в работах MSCC и SCORPION, где ее удалось выполнить в 47% случаев. Такие различия в количестве проведенных полных циторедукций связаны в первую очередь с желанием хирургов избежать послеоперационных осложнений, связанных с расширенным объемом операции и резекцией вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов. Так, если основываться на данных двух крупных исследований MSCC и SCORPION количество послеоперационных осложнений 3–4 степени, сопряженных с ПЦР, варьировало от 16,4% до 51,5%, 5 степени (0–3,5%), тогда как после ИЦР регистрируется 5,8–8% осложнений 3–4 степени, 0% осложнений 5 степени (табл. 4).

Проецируя результаты описанных исследований на реальную клиническую практику и анализируя собственный опыт подтверждаем, что первичное «агрессивное» хирургическое лечение с целью полной циторедукции в сравнении с интервальными операциями может сопровождаться большим количеством послеоперационных осложнений. Поэтому

на практике с целью минимизации рисков тяжелых осложнений у каждого конкретного пациента необходимо всесторонне анализировать наличие и характер сопутствующей патологии, а также возможность и эффективность компенсации имеющихся заболеваний. Несмотря на это, полное хирургическое лечение на первом этапе у пациенток с РЯ распространенных стадий дает возможность увеличить общую выживаемость с 22 месяцев (CHORUS) до 71 месяца (MSCC) при ПЦР, в отличие от тех же показателей, достигаемых в ходе ИЦР – 24 месяца (CHORUS) и 42 месяца (MSCC). Такие различия в показателях выживаемости объясняются более полным удалением макроскопически определяемых опухолевых очагов, которые трудно визуализировать после НАХТ. Для распространенных форм РЯ более полное удаление опухоли – принципиальный лечебный подход, так как в ходе рецидива опухоли процесс становится прогрессирующим, «менее управляемым» с последующим летальным исходом. Однако, стоит отметить, что не каждое лечебное учреждение способно поддерживать хирургическую тактику ПЦР из-за ряда особенностей:

– длительность хирургического лечения продолжительностью 4-8 часов с занятым только на одной операции за рабочую смену хирургическим столом и хирургом;

Таблица 4.

**Соотношение основных показателей исследований (CHORUS; EORTC; MSCC; SCORPION; JCOG), где ПЦР – первичная циторедукция, ИЦР – интервальная циторедукция, ОВ – общая выживаемость, ВВП – выживаемость без прогрессирования**

	CHORUS		EORTC		MSCC		SCORPION		JCOG	
	ПЦР	ИЦР	ПЦР	ИЦР	ПЦР	ИЦР	ПЦР	ИЦР	ПЦР	ИЦР
Число пациентов	251	217	310	322	432	154	84	87	147	130
Потерянные данные и выбывшие пациенты до проведения операции	18	16	12	32	0	5	0	74	0	0
Среднее время операции в минутах	120	120	165	180	нет данных	нет данных	460,6	253,2	240	302
Остаточная опухоль										
0 см	39 (17%)	79 (39%)	61 (19%)	151 (51%)	203	82	40 (47,6%)	57 (77%)	17 (12%)	83 (64%)
<1 см	57 (22,4%)	68 (34%)	70 (22%)	87 (30%)	148	49	38 (45,2%)	16 (21,6%)	38 (26%)	24 (18%)
>=1 см	137 (59%)	54 (27%)	167 (53%)	52 (18%)	81	18	6 (7,1%)	1 (1,4%)	92 (63%)	23 (18%)
Осложнения (<28 дней)										
3–4 степени	185	188	60	19	71	9	43	7	43	7
5 степени	67	57	8	2	0	0	3	0	3	0
ОВ	22,6	24,1	12	12	71,7	42,9	41	43	49	44,3
ВВП	10,7	12	30	30	21,7	13,9	15	14	15,1	16,4

- необходимость наличия мультидисциплинарной команды;
- длительный срок госпитализации и реабилитации пациенток;
- высокий процент послеоперационных осложнений и риск летального исхода;
- вероятность длительного нахождения пациентки на реанимационной койке, что в условиях распространенной инфекции COVID является трудно осуществимым.

В свою очередь, ИЦР характеризуется более низким процентом интраоперационных и послеоперационных осложнений, быстрое проведение операции, меньший срок госпитализации, а также данный объем хирургического лечения не противоречит установленным тарифам КСГ, характеризуется быстрой реабилитацией с сохранением качества жизни пациенток.

## Заключение

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о необходимости выполнения первичной или интервальной циторедукции пациенткам с распространенными формами РЯ. Анализ результатов авторитетных международных исследований по данной

проблематике показал наличие различных мнений к выбору тактики лечения данной категории пациенток. А в виду определенных сложностей выполнения ПЦР онкогинекологии разделились на сторонников и их оппонентов.

Руководства по лечению распространенных форм РЯ, опубликованные Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Европейским обществом клинической онкологии (ESMO) рекомендуют выполнение на I этапе лечения максимально полной циторедуктивной операции.

Таким образом, можно сделать вывод, что при распространенных формах РЯ для выполнения хирургического вмешательства в полном объеме на первом этапе решающее значение имеет: возможность клиники, квалификация хирурга, наличие мультидисциплинарной команды, а также наличие компенсируемой сопутствующей патологии у пациентки с целью минимизации риска тяжелых послеоперационных осложнений. Все это делает целесообразным организацию на базе специализированного онкологического учреждения центров или отделений перитонеального канцероматоза, позволяющего выполнять качественные расширенные операции при распространенных формах рака яичников.

## Список литературы

1. *Важенин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А.* Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2017 году. – 2017.
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* (ред). Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020. – илл. – 252 с.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М. – 2015.
4. *Морхов К.Ю., Хохлова С.В., Тюляндина А.С., Приходченко А.О., Нечушкина В.М.* Как я отбираю больных для первичной и интервальной циторедукции? // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3s1. – С. 11–14.
5. *Петрова Т.В.* Оценка эффективности неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии у больных распространенным раком яичников носительниц мутаций в гене *brca1/2*: автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб.: Науч.-исслед. ин-т онкологии им. Н.Н. Петрова. – 2014. – 22 с.
6. *Саевец В.В., Привалов А.В., Важенин А.В., Семенов Ю.А., Шмидт А.В.* Лечение распространенных форм рака яичников с применением комбинации внутрибрюшной химиотерапии // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 28–35.
7. *Саевец В.В., Таратонов А.В., Привалов А.В., Важенин А.В., Ульрих Е.А.* Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 48–56.
8. *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. – 2021. – Т. 10, № 3s2-1. – С. 183–195.
9. *Patel A., Iyer P., Matsuzaki S., Matsuo K., Sood A. K., Fleming N. D.* Emerging trends in neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer // *Cancers*. – 2021. – 13, № 4. – С. 626.
10. *Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В. В.* Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы) // Современная онкология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 5–10.
11. *du Bois A., Baert T., Vergote I.* Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 27. – P. 2398–2405.

12. Provencher D.M., Gallagher C.J., Parulekar W.R., Ledermann J.A., Armstrong D.K., Brundage M., Gourley C., Romero I., Gonzalez-Martin A., Feeney M., Bessette P., Hall M., Weberpals J. I., Hall G., Lau S. K., Gaubier P., Fung-Kee-Fung M., Eisenbauer E.A., Winch C., Tu D., MacKay H.J. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer // *Annals of oncology*. – 2016. – Vol. – 29. – № 2. – P. 431–438.
13. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G., Carey M.S., Beale P., Cervantes A., Park-Simon T.-W., Rustin G., Joly F., Mirza M.R., Plante M., Quinn M., Poveda A., Jayson G.C., Stark D., Swart A.M., Farrelly L., Kaplan R., Parmar M.K., Perren T.J. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16. – № 8. – P. 928–936, 928–936.
14. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Хирургическое лечение рака яичников // *Практическая онкология*. – 2014. – Т. 60. – № 4. – С. 153–7.
15. Chirshev E., Suzuki T., Wang H., Nguyen A., Hojo N., Sanderman L., Mirshabidi S., Ioffe Y.J., Unternaebler J.J. Let-7i Reduces Aggressive Phenotype and Induces BRCAness in Ovarian Cancer Cells // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 18. – P. 4617.
16. Vieira Netto L. A., Araujo Peres L.F., Pereira N.M., Zaccariotti A.J., Zaccariotti V.A., Silva Marques R.A., Arruda J.B., Martins E., Cavalcante R.A. Outcomes of Surgical Decompression for Spinal Metastases From Gynecological Cancers: A Retrospective Cohort Study // *Iranian Journal of Neurosurgery*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 37–48.
17. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate // *Cancer treatment reports*. – 1979. – Vol. 63. – № 11–12. – С. 1727–1733.
18. 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. – № 3. – P. 1070–1076.
19. Glover O., Asher V., Bali A., Abdul S., Collins A., Phillips A. Primary and Interval Debulking Surgery Provide Similar Survival and Platinum Sensitivity Outcomes in Advanced Ovarian Cancer: A Retrospective Study // *Anticancer Research*. – 2020. – Vol. 40. – № 7. – P. 3925–3929.
20. Liu J., Jiao X., Gao Q. Neoadjuvant chemotherapy-related platinum resistance in ovarian cancer // *Drug discovery today*. – 2020. – Vol. 25. – № 7. – P. 1232–1238.
21. Bogani G., Roberti Maggiore U.L., Paolini B., Diito A., Domenica Lorusso F.M. and Raspagliesi F. The detrimental effect of adopting interval debulking surgery in advanced stage low-grade serous ovarian cancer // *Journal of gynecologic oncology*. – 2019. – Vol. 30. – № 1.
22. Ceppi L., Bardhan N.M., Na Y.J., Siegel A., Rajan N., Fruscio R., G Del Carmen M., Belcher Angela.M., Birrer M.J. Real-time single-walled carbon nanotube-based fluorescence imaging improves survival after debulking surgery in an ovarian cancer model // *ACS nano*. – 2019. – Vol. 13. – № 5. – P. 5356–5365.
23. van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M., Kobierska A., Colombo N., Favalli G., Lacave A.J., Nardi M., Renard J., Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 332. – № 10. – P. 629–634.
24. Lof P., van de Vrie R., Korse C.M., van Driel W.J., van Gent M.D.J.M., Karlsen M.A., Amant F., Lok C.A.R. Pre-operative prediction of residual disease after interval cytoreduction for epithelial ovarian cancer using HE4 // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2019. – Vol. 29. – № 8. – P. 1304–1310.
25. Rose P. G., Nerenstone S., Brady M.F., Clarke-Pearson D., Olt G., Rubin S.C., Moore D.H., Small J.M., *Gynecologic Oncology Group*. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351. – № 24. – P. 2489–2497.
26. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Eblen T., Johnson N., Verbeijen 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, NCLC Clinical Trials Group*. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – № 10. – P. 943–953.
27. Merlier M., Kerbage Y., Pierache A., Ramdane N., Canlorbe G., Bolze P.-A., Ballester M., Bendifallah S., Ouldamer L., Touboul C., Huchon C., Lavoue V., Dabi Y., Akladios C., Coutant C., Raimond E., Bricou A., Phalippou J., Collinet P., Azais H. Impact on Prognosis of the Surgical Route, Laparoscopy or Laparotomy, for the Surgical Staging of Early Stage Ovarian Cancer – A Study from the FRANCOGYN Group // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 11. – P. 3528.
28. Skipper H.E. Adjuvant chemotherapy // *Cancer*. – 1978. – Vol. 41. – № 3. – P. 936–940.
29. 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. 50. – № 4. – P. 379–386.
30. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review // *Seminars in oncology nursing*. – WB Saunders, 2019. – Vol. 35. – № 2. – P. 151–156.
31. Chi D.S., Eisenbauer E.L., Lang J., Hub 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. – № 2. – P. 559–564.
32. Chi D S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M.M., Levine D.A., Gardner G.J., Abu-Rustum N.R., Barakat R.R. 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) // *Gynecologic oncology*. – 2012. – Vol. 124. – № 1. – P. 10–14.

33. *Keboe 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 // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9990. – P. 249–257.

34. *Onda T., Satoh T., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Nakamura K., Wakabayashi M., Takebara 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., Japan Clinical Oncology Group.* 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.

35. *Fagotti A., Ferrandina M.G., Vizzielli G., Pasciuto T., Fanfani F., Gallotta V., Margariti P.A., Chiantera V., Costantini B., Alletti S.G., Cosentino F., Scambia G.* Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2020. – Vol. 30. – № 11. – P. 1657–1664.

36. *Fotopoulou C.* Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: the tail of the scorpion for radical debulking surgery? // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2020. – Vol. 30. – P. 1665–1666.

37. *Al Mutairi N., Le T.* Does neoadjuvant chemotherapy impact prognosis in advanced-stage epithelial ovarian cancer optimally debulked at surgery? // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2019. – Vol. 41. – № 2. – P. 185–190.

38. *Dood R.L., Zhao Y., Armbruster S.D., Coleman R.L., Tworoger S., Sood A.K., Baggerly K.A.* Defining survivorship trajectories across patients with solid tumors: an evidence-based approach // *JAMA oncology*. – 2018. – Vol. 4. – № 11. – P. 1519–1526.

39. *Trimble E.L., Christian M.C.* Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma // *Gynecologic oncology*. – 2006. – Vol. 100. – № 1. – P. 3–4.

40. *Helderman R. F., Löke D.R., Tanis P.J., Tuynman J.B., Ceelen W., de Hingh I.H., van der Speeten K., Franken N.A.P., Oei A.L., Kok H.P., Crezee J.* Preclinical In Vivo-Models to Investigate HIPEC; Current Methodologies and Challenges // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 14. – P. 3430.

41. *Armstrong D. K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A., Gynecologic Oncology Group.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354. – № 1. – P. 34–43.

42. *Brind'Amour A., Brault C., Sidéris L., Guerke L.D., Auclair M.H., Dubé P., Fortin S.* Carboplatin Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Primary Stage IVB Endometrial Cancer // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2021. – Vol. 43. – № 2. – P. 247–250.

## References

1. [Vazhenin A. V., Domozhirova A. S., Aksenova I. A. Epidemiological features of the oncological situation and indicators of the state of oncological care to the population in the Chelyabinsk region in 2017. (In Russ)]. Doi: 10.15690/vramn1322.

2. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health Russia. 2020; fig: 252. (In Russ)]

3. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. The state of oncological care to the population of Russia in 2014. 2015: 237. (In Russ)]. Doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.106

4. [Morbov K.Ju., Hoblova S.V., Tjuljandina, A.S. Pribodchenko, A.O. Nechushkina V.M. How do I select patients for primary and interval cytoreduction? Malignant tumors. 2020; 10(3s1): 11-14. (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-11-14.

5. [Petrova T.V. Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant platinum-containing chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer carriers of mutations in the brca1 gene/2. Autoref. Diss. Candidate of Medical Sciences. Sciences. -Saint Petersburg -Scientific-research. Institute of Oncology named after N.N. Petrova. 2014: 22. (In Russ)] Doi: 10.18027/2224-5057.

6. [Saevev V.V., Privalov A.V., Vazhenin A.V., Semenov Yu.A., Sbmidi A.V. Treatment of advanced-stage ovarian cancer including combination of intra-abdominal chemotherapy. Ural Medical Journal. 2021; 20(2): 28-35. (In Russ)] Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-28-35.

7. [Saevev V.V., Taratonov A.V., Privalov A.V., Vazhenin A.V., Ul'rib E.A. (2019). Modern approaches to the treatment of common forms of ovarian cancer using hyperthermic chemoperfusion under the control of PET-CT. Own experience. Malignant tumors. 2019; 9(3):48-56. (In Russ)] Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-48-56.

8. [Tyulyandina S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F., Khokhlova S.V. Practical recommendations on drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. Malignant tumors. 2021; 10(3s2-1): 183-195. (In Russ)] Doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-10.

9. Patel A., Iyer P., Matsuzaki S., Matsuo K., Sood A.K., Fleming N.D. Emerging Trends in Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 5; 13(4): 626. Doi: 10.3390/cancers13040626.
10. [Tandelov R.K., Sel'chuk V.Ju., Morbov K.Ju., Nechushkina V.M., Kuznecov V.V. The role of cytoreductive surgery in the treatment of advanced ovarian cancer (literature review). *Modern oncology*. 2018; 20(1): 5-10. (In Russ)] Doi: 10.26442/1815-1434\_20.1.5-10.
11. du Bois, A., Baert, T., & Vergote, I. Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(27): 2398-2405. Doi:10.1200/JCO.19.00022/
12. Provencher D.M., Gallagher C.J., Parulekar W.R., Ledermann J.A., Armstrong D.K., Brundage M., Gourley C., Romero I., Gonzalez-Martin A., Feeney M., Bessette P., Hall M., Weberpals J. I., Hall G., Lau S. K., Gaubier P., Fung-Keung-Fung M., Eisenbauer E.A., Winch C., Tu D., MacKay H.J. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC). *Annals of oncology*. 2016; 29(2): 431-438. Doi:10.1093/annonc/mdx754.
13. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G., Carey M.S., Beale P., Cervantes A., Park-Simon T.-W., Rustin G., Joly F., Mirza M.R., Plante M., Quinn M., Poveda A., Jayson G.C., Stark D., Swart A.M., Farrelly L., Kaplan R., Parmar M.K., Perren T.J. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(8): 928-936. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
14. [Morbov K.Ju., Nechushkina V.M., Kuznecov V.V. Surgical treatment of ovarian cancer. *Practical oncology*. 2014; 60(4): 153-157 (in Russ)].
15. Chirshev E., Suzuki T., Wang H., Nguyen A., Hojo N., Sanderman L., Mirsbabidi S., Ioffe Y.J., Unternaebler J.J. Let-7i Reduces Aggressive Phenotype and Induces BRCAness in Ovarian Cancer Cells. *Cancers*. 2021; 13(18): 4617. Doi: 10.3390/cancers13184617.
16. Vieira Netto L.A., Araujo Peres L.F., Pereira N.M., Zaccariotti A.J., Zaccariotti V.A., Silva Marques R.A., Arruda J.B., Martins E., Cavalcante R.A. Outcomes of Surgical Decompression for Spinal Metastases From Gynecological Cancers: A Retrospective Cohort Study. *Iranian Journal of Neurosurgery*. 2021; 7(1): 37-48. Doi:10.32598/irjns.7.1.5.
17. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer treatment reports*. 1979; 63(11-12): 1727-1733. PMID: 526911.
18. Bristow, R.E., & Chi, D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2006; 103(3): 1070-1076. Doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.025.
19. Glover O., Asber V., Bali A., Abdul S., Collins A., Phillips A. Primary and Interval Debulking Surgery Provide Similar Survival and Platinum Sensitivity Outcomes in Advanced Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *Anticancer Research*. 2020; 40(7): 3925-3929. Doi:10.21873/anticancer.14383.
20. Liu J., Jiao X., Gao Q. Neoadjuvant chemotherapy-related platinum resistance in ovarian cancer. *Drug discovery today*. 2020; 25(7): 1232-1238. Doi: 10.1016/j.drudis.2020.04.015.
21. Bogani G., Roberti Maggiore U.L., Paolini B., Diito A., Domenica Lorusso F.M. and Raspagliesi F. The detrimental effect of adopting interval debulking surgery in advanced stage low-grade serous ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2019; 30(1). Doi:10.3802/jgo.2019.30.e4.
22. Ceppi L., Bardhan N.M., Na Y.J., Siegel A., Rajan N., Fruscio R., G Del Carmen M., Belcher Angela.M., Birrer M.J. Real-time single-walled carbon nanotube-based fluorescence imaging improves survival after debulking surgery in an ovarian cancer model. *ACS nano*. 2021; 13(5): 5356-5365. Doi: 10.1021/acsnano.8b09829.
23. van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M., Kobienska A., Colombo N., Favalli G., Lacave A.J., Nardi M., Renard J., Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 1995; 332(10): 629-634. Doi: 10.1056/NEJM199503093321002.
24. Lof P., van de Vrie R., Korse C.M., van Driel W.J., van Gent M.D.J.M., Karlsen M.A., Amant F., Lok C.A.R. Pre-operative prediction of residual disease after interval cytoreduction for epithelial ovarian cancer using HE4. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019; 29(8). Doi: 10.1136/ijgc-2019-000581.
25. Rose P. G., Nerenstone S., Brady M.F., Clarke-Pearson D., Olt G., Rubin S.C., Moore D.H., Small J.M., *Gynecologic Oncology Group*. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(24): 2489-2497. Doi: 10.1056/NEJMoa041125.
26. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verbeijen 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. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(10): 943-953. Doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
27. Merlier M., Kerbage Y., Pierache A., Ramdane N., Canlorbe G., Bolze P.-A., Ballester M., Bendifallah S., Ouldamer L., Touboul C., Huchon C., Lavoue V., Dabi Y., Akladios C., Coutant C., Raimond E., Bricou A., Phalippou J., Collinet P., Azais H. Impact on Prognosis of the Surgical Route, Laparoscopy or Laparotomy, for the Surgical Staging of Early Stage Ovarian Cancer—A Study from the FRANCOGYN Group. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(11): 3528. Doi: 10.3390/jcm9113528.

28. Skipper, H.E. Adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 1978; 41(3): 936-940. Doi: 10.1002/1097-0142(197803)41:3<936::AID-CNCR2820410322>3.0.CO;2-B.
29. 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; 50(4): 379-386. Doi: 10.1093/jjco/hyaa015.
30. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review. In *Seminars in oncology nursing*. WB Saunders. 2019 April; 35(2): 151-156. Doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.001.
31. Chi D.S., Eisenbauer E.L., Lang J., Hub 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*. 2016; 103(2): 559-564. Doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.051.
32. Chi D. S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M.M., Levine D.A., Gardner G.J., Abu-Rustum N.R., Barakat R.R. 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). *Gynecologic oncology*. 2012; 124(1): 10-14. Doi:10.1016/j.ygyno.2011.08.014.
33. 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. *The Lancet*. 2015; 386(9990): 249-257. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
34. Onda T., Satoh T., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Nakamura K., Wakabayashi M., Takebara 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., *Japan Clinical Oncology Group*. 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; 64: 22-31. Doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.017.
35. Fagotti A., Ferrandina M.G., Vizzielli G., Pasciuto T., Fanfani F., Gallotta V., Margariti P.A., Chiantera V., Costantini B., Alletti S.G., Cosentino F., Scambia G. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020; 30(11): 1657-1664. Doi: 10.1136/ijgc-2020-001640.
36. Fotopoulou C. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: the tail of the scorpion for radical debulking surgery? *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020; 30: 1665-1666. Doi: 10.1136/ijgc-2020-002081.
37. Al Mutairi N., Le T. Does neoadjuvant chemotherapy impact prognosis in advanced-stage epithelial ovarian cancer optimally debulked at surgery? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019; 41(2): 185-190. Doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.031.
38. Dood R.L., Zhao Y., Armbruster S.D., Coleman R.L., Tworoger S., Sood A.K., Baggerly K.A. Defining survivorship trajectories across patients with solid tumors: an evidence-based approach. *JAMA oncology*. 2019; 4(11): 1519-1526. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2761.
39. Trimble E.L., Christian M.C. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2006; 100(1): 3-4. Doi: 10.1016/j.ygyno.2005.12.006.
40. Helderman R. F., Löke D.R., Tanis P.J., Tuynman J.B., Ceelen W., de Hingh I.H., van der Speeten K., Franken N.A.P., Oei A.L., Kok H.P., Crezee J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(3): 230-240. Doi: 10.3390/cancers13143430.
41. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A., *Gynecologic Oncology Group*. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(1): 34-43. Doi: 10.1056/NEJMoa052985.
42. Brind'Amour A., Brault C., Sidéris L., Guerke L.D., Auclair M.H., Dubé P., Fortin S. Carboplatin Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Primary Stage IVB Endometrial Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021; 43(2): 247-250. Doi: 10.1016/j.jogc.2020.07.016.