

ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»

ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

С.Я. Максимов, И.В. Соболев, А.С. Хаджимба, А.А. Ильин, Э.Д. Гершфельд,
Д.-К. Рейес-Сантьяго

DEBULKING SURGERY IN ONCOGYNECOLOGY

С.Я. Максимов

*Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий гинекологическим отделением,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.*

И.В. Соболев, А.С. Хаджимба,

А.А. Ильин, Э.Д. Гершфельд, Д.-К. Рейес-Сантьяго

*Сотрудники гинекологического отделения,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.*

S.Ya. Maximov,

*Doctor of Medicine, Professor, Chief of the Gynecology Department,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya ul., 68A.*

I.V. Sobolev, A.S. Hadjimba, A.A. Ilin, E.D. Gershsfeld, D.-K. Reyes Santiago

*Researchers of the Gynecology Department,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya ul., 68A.*

Авторы определяют целесообразность выполнения циторедуктивных операций у женщин с гинекологической онкопатологией.

В статье были проанализированы данные мировой статистики, а так же представлены результаты личных наблюдений пациентов, получавших лечение в ГБУЗ СПбКНПЦСВМП (о).

Для рака яичников показано преимущество выполнения полных циторедукций вне зависимости от очередности хирургического этапа в комплексном лечении. Вопрос выполнения лимфдиссекции остается открытым, однако, показано, что удаление лимфатических узлов при интервальной циторедуктивной операции, а так же при наличии остаточной опухоли более 10 мм не приводит к увеличению общей выживаемости. Сформулированы показания к выполнению повторных чревосечений.

В проанализированных работах, касающихся рака эндометрия, роль циторедуктивных операций оценивалась как при первичном распространенном раке эндометрия, так и в лечении рецидивов заболевания. Тенденция к увеличению продолжительности безрецидивного периода прослеживается только при выполнении полных циторедукций, однако, существенного улучшения отдаленных результатов не отмечено.

Рассмотрены аспекты циторедуктивных операций при раке шейки матки. Показано преимущество хирургического метода лечения по сравнению с лучевой и химиотерапией, что подтверждено результатами собственных наблюдений на примере 425 больных.

Можно сделать вывод о целесообразности выполнения циторедуктивных операций на различных этапах комбинированного и комплексного лечения. Особенно рельефно выступают преимущества полной циторедукции, позволяющей добиться достоверного увеличения продолжительности жизни онкогинекологических больных.

Ключевые слова: циторедуктивные операции, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, химиолучевая, сочетанная лучевая терапия.

The authors determine feasibility of cytoreductive surgery for women with gynecological cancer. The article analyzes world statistical data and data of personal surveys.

For ovarian cancer benefits of complete cytoreductive surgery were shown regardless of order in complex treatment. Question about lymph node dissection is still opened. The article shows that performing lymphadenectomy during interval cytoreduction and in case of suboptimal surgery does not improve prognosis in overall survival.

For endometrial cancer importance of debulking surgery was assessed for primary treatment and for relapse. Progression free survival increased only in case of complete cytoreduction but there aren't significant benefits for long-term outcome.

For cervical cancer advantage of surgery was shown comparing with chemotherapy and radiotherapy what was confirmed by results of own surveys.

Cytoreductive surgery in gynecological cancer is feasible in complex treatment. Moreover, complete cytoreduction has significant benefits in survival for oncological patients.

Keywords: cytoreductive, debulking surgery, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, chemotherapy, radiotherapy.

Онкогинекология, как самостоятельная научная дисциплина, существует с конца XIX века. Однако следует заметить, что первые упоминания о лечении опухолей женских половых органов встречаются еще в трудах Гиппократ и Авиценны. С гинекологией связана разработка многих направлений и методик, используемых сегодня в онкологии. Результаты первых научных исследований по онкогинекологии были опубликованы в конце XIX века и касались вопросов хирургического лечения рака шейки матки (Wertheim). В 1903 году появились первые сообщения о применении радия у больных раком шейки матки (Claves). Одновременно изучались возможности химиотерапии в лечении злокачественных опухолей. Следует сказать о том, что полное излечение злокачественной опухоли только с помощью химиотерапии было достигнуто при хорионэпителиоме матки. Тогда же активно начали исследоваться вопросы этиологии, патогенеза и возможностей ранней диагностики злокачественных опухолей органов репродуктивной системы. В 1941 году Рапаниколлау впервые обосновал возможность цитологического скрининга рака шейки матки. Первые публикации, посвященные эндовидеохирургии датированы последними годами девятнадцатого столетия (Nitze, 1897) и были посвящены цисто- и вагиноскопии. В 1901 году профессором Оттом была выполнена первая диагностическая лапароскопия.

В результате тщательного анализа, накопленных более чем за 100 лет, данных о клинических и биологических особенностях организма и опухоли – разработаны индивидуализированные схемы лечения рака органов женской репродуктивной системы. Термин «циторедукция» также впервые был предложен в онкогинекологии в программах комбинированного и комплексного лечения больных раком яичников.

Целью хирургического лечения является удаление максимально возможного объема первичной опухоли и ее метастазов, т.е. выполнение так называемой «циторедуктивной операции». Впервые данный термин предложил использовать J.V. Meigs в 1934 г. С середины 1970-х годов, благодаря работам доктора С. Thomas Griffiths о проведенных им хирургических вмешательствах при распространенном раке яичников и ретроспективном анализе данных случаев, понятие «циторедуктивная операция» начал использоваться в онкогинекологии, а затем и при других локализациях злокачественных опухолей [1].

Рак яичников

Оперативное вмешательство, в настоящее время, рассматривается как важнейший этап в комплексе лечебных мероприятий при распространенном раке яичников. Из всех предложенных классификаций хирургических вмешательств, выполняемых по поводу злокачественных опухолей яичников, следует выделить две основные категории:

1) по степени радикальности, общепринятой классификацией, характеризующей степень радикальности выполненной операции, является классификация Vergote I.B., предложенная им в 1998 году [2]:

– *полная циторедукция* – циторедуктивная операция без макроскопически определяемой остаточной опухоли;

– *оптимальная операция* – циторедуктивная операция с остаточной опухолью до 1 см;

– *субоптимальная операция* – циторедуктивная операция с остаточной опухолью 1–2 см;

– *неоптимальная операция* – циторедуктивная операция с остаточной опухолью более 2 см;

2) по срокам их выполнения:

– *первичная циторедуктивная операция* – предусматривает удаление максимально возможного объема опухоли и метастазов перед началом лекарственной терапии;

– *промежуточная или интервальная циторедуктивная операция* – выполняется после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2–3 курса). Выполнение операции на данном этапе является приемлемым подходом в терапии пациенток, у которых первая операция была либо пробной, либо малоуспешной;

– *операция «Second look»* – диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли у больных без клинических проявлений заболевания после курсов химиотерапии. Данная тактика в настоящее время широко не используется, т.к. в результате не приводит к улучшению выживаемости;

– *вторичная циторедуктивная операция* – выполняемые по поводу рецидива заболевания;

– *паллиативные операции* – в основном производятся для облегчения состояния больной, например, при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессировании заболевания.

Исследование гинекологической онкологической группы (GOG), охватившее более 3000 больных раком яичников IIВ-IV стадий, показало, что при выполнении полной циторедукции (без остаточных опухолевых масс) продолжительность жизни больных достигла почти 100 месяцев. В то же время при остаточной опухоли до 1 см (оптимальная циторедукция) она снизилась до 36 месяцев. При размере остаточной опухоли более 1 см выживаемость не превысила 30 месяцев [3]. Интересно, что, согласно данным исследования GOG 52, не только размер, но также и количество остаточных опухолей влияет на прогноз заболевания [4]. При количестве остаточных опухолей равном 20 риск смерти увеличивается в 1,3 раза, более 20 – в 1,5 раза. По данным FIGO, существует достоверное различие в выживаемости больных после субоптимальных и неоптимальных циторедуктивных операций – 36 и 17 мес. соответственно. Сходные результаты получены также в крупных рандомизированных исследованиях EORTC-55971 и SCOTROC-1.

В 2009 г. хирурги из Нью-Йоркского Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга опубликовали данные об изменении подхода к выполнению первичных циторедуктивных операций при раке яичников, которые были направлены на расширение объема в верхнем этаже брюшной полости. В анализ включено 378 пациенток с распространенным раком яичников, раком маточной трубы, первичной перитонеальной карциномой IIIС-IV стадий. Первой группе пациенток (n=168) выполнялись стандартные вмешательства, которые предусматривали пангистерэктомию, удаление большого сальника, резекцию тонкой и толстой кишки, аппендэктомию, тазовую и поясничную лимфодиссекцию. Второй группе

пациенток (n=210) выполнялись вышеперечисленные манипуляции плюс, по необходимости, «расширенные манипуляции» – диафрагмальная перитонэктомия или резекция диафрагмы, спленэктомия, дистальная резекция поджелудочной железы, резекция печени, холецистэктомия, удаление опухоли в области ворот печени. Доля полных циторедукций увеличилась с 11% в первой группе до 27% во второй группе, а доля оптимальных циторедукций с 46 до 80%, соответственно (p<0,001). Медиана продолжительности жизни (43 и 54 мес. соответственно) (p=0,03), безрецидивная выживаемость (31 и 14% соответственно (p=0,01)) и общая 5 летняя выживаемость (47% и 35% (p=0,03)) оказались достоверно выше во второй группе [5].

В 2015 году опубликованы данные наблюдательного исследования, которое проводилось рядом китайских специалистов (Yulan Ren, Rong Jiang, Sheng Yin, Chao You, Donli Liu, Xi Cheng, Jie Tang and Rongyu Zang) в нескольких хирургических центрах Шанхая в период с 2009 по 2012 год. Медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости были значительно выше в первой группе, по сравнению со второй группой, где выполнялась «стандартная» циторедуктивная операция (время до прогрессирования 19,5 против 13,3 месяцев соответственно, p<0,001) [6].

Общепринятая на сегодняшний день классификация операций по степени радикальности представляется несовершенной и, на наш взгляд, нуждается в уточнении. Так, под критерии оптимальной циторедукции подпадают совершенно разные пациенты: у одних остаточная опухоль представлена одним или несколькими узлами до 1 см в диаметре, а у других – тотальным канцероматозом, каждый из отдельно взятых опухолевых узлов при этом не превышает в диаметре того же 1 см. Очевидно, что прогноз в этих двух описанных клинических ситуациях неодинаков. Дальнейшее разделение циторедуктивных операций на суб- и неоптимальные и вовсе кажется нелогичным. Из представленных данных видно, что ощутимую пользу больным раком яичников приносят хирургические вмешательства, в результате которых достигается полная циторедукция. Операции же, выполненные в неоптимальном объеме, не улучшают отдаленные результаты лечения и, наоборот, приводят к задержке с началом системного лечения.

Первичные циторедуктивные вмешательства являются золотым стандартом первого этапа лечения больных со злокачественными опухолями яичников в США.

Однако, по данным упоминавшегося выше исследования EORTC, в котором сравнивались также результаты первичной и интервальной циторедукции, продолжительность жизни больных оказалась одинаковой и составила 30 месяцев, независимо от того, с чего начиналось лечение – с операции или с химиотерапии. Частота оптимальных циторедукций была вдвое выше у больных, получивших три курса неoadъювантной химиотерапии. При сопоставле-

нии выживаемости больных после выполненных на разных этапах оптимальных циторедукций выяснилось, что лучшие показатели продолжительности жизни продемонстрировали пациенты, прооперированные до начала системного лечения (45 и 38 мес. соответственно). В то же время, после неоптимальных циторедукций, выполненных на первом этапе лечения, больные прожили на 12 мес. меньше, чем после оптимальных интервальных операций.

В конце 2012 года Hong Zheng, Yu-Nong Gao с соавторами из Пекинского университета онкологии опубликовали данные ретроспективного анализа [7], в котором произведено сравнение общей выживаемости и времени до прогрессирования. Никакой разницы в общей выживаемости или времени до прогрессирования не наблюдалось между двумя группами больных: группа с неoadъювантной химиотерапией с последующей интервальной циторедукцией и группа с первичной циторедукцией (общая выживаемость: 41,2 против 39,1 мес. соответственно, $P=0,23$; время до прогрессирования: 27,1 против 24,3 мес. соответственно, $P=0,37$). Схожие результаты получены и в целом ряде других исследований [8, 9].

На данный момент в мире проводятся еще три рандомизированных контролируемых исследования (CHORUS; Kumar; Onda), направленные на сравнение неoadъювантной химиотерапии с интервальной циторедукцией и первичной циторедукции, одним из ключевых моментов которых будет анализ качества жизни пациентов, чего не было в предыдущих исследованиях.

В ряде ведущих онкологических клиник первичная циторедуктивная операция является стандартом лечения распространенного рака яичников (III и IV стадии). Неoadъювантная химиотерапия может оказаться разумной альтернативой для женщин при IIIc-IV стадиях заболевания. По сравнению с первичной циторедукцией, проведение неoadъювантной химиотерапии увеличивает шансы на выполнение полной циторедукции. Необходим дальнейший научный поиск, чтобы определить группу пациентов, которым проведение неoadъювантной химиотерапии первым этапом было бы предпочтительнее. В 2001 году Vergote предложил критерии для отбора пациентов, которым необходимо первым этапом проведение неoadъювантной химиотерапии с последующей интервальной циторедукцией [1]:

- опухоль более 2 см вокруг верхней брыжеечной артерии или позади ворот печени;
- наличие внутривисцеральных метастазов или метастазов во внебрюшинных лимфоузлах (за исключением резектабельных метастазов в паховых или надключичных лимфатических узлах);
- плохое общее соматическое состояние пациентки;
- предстоящее обширное хирургическое вмешательство с предполагаемой резекцией кишечника более чем 1,5 м;

– пациенты, у которых заведомо будут ожидать очень продолжительные вмешательства (один этап операции, например, резекция кишки, займет по времени, более чем 3–4 часа).

Согласно Vergote, эти критерии отбора подходят практически 50% женщин с IIIc и IV стадиями заболевания. Соглашаясь с тем, что хирургические навыки важны, Vergote подчеркивает, что агрессивная хирургия должна быть адаптирована к общему состоянию и степени заболевания пациента с тем, чтобы уменьшить частоту послеоперационных осложнений и смертность.

Можно заключить, что последовательность применения хирургического и лекарственного методов в лечении больных распространенным раком яичников должна определяться индивидуально, исходя из каждой конкретной клинической ситуации. В спорных и неоднозначных случаях целесообразным оказывается выполнение диагностической лапароскопии. Во-первых, в ходе этих операций появляется возможность морфологической верификации опухолевого процесса перед началом специального лечения. Даже при полной уверенности клинициста в наличии у больного неоперабельного злокачественного новообразования, подтвержденного результатами современных методов обследования, примерно в каждом десятом случае установленный диагноз не подтверждается. Во-вторых, удастся объективно оценить степень распространения и резектабельность опухоли. В таких ситуациях современные малоинвазивные методики позволяют избежать необоснованного выполнения лапаротомии или назначения многократных курсов лечения высокотоксичными химиопрепаратами.

Еще один важный и нерешенный на сегодняшний день вопрос заключается в том, когда и в каком объеме следует выполнять лимфодиссекцию при РЯ? Согласно французскому ретроспективному исследованию, опубликованному в 2009 году, в которое вошли данные о лечении 355 пациенток с I-IV стадиями заболевания [10], частота поражения регионарных лимфатических узлов возрастает по мере увеличения стадии болезни. При T1 частота поражения регионарных лимфатических узлов составляет 10%, при T2 – 27%, при T3 – 62%. Частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при T1 составляет 64%, при T2 – 46%. При T3 наиболее часто поражаются обе группы лимфатических узлов (тазовые и поясничные) – в 44% наблюдений. Поэтому лимфодиссекция при РЯ должна всегда подразумевать удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов. Наиболее часто поражаются регионарные лимфатические узлы при серозном и недифференцированном РЯ (69 и 50%, соответственно), реже – при муцинозном (7%) и светлоклеточном (14%) РЯ.

Влияние лимфаденэктомии на отдаленные результаты лечения больных распространенным РЯ

было продемонстрировано в рандомизированном исследовании, результаты которого опубликованы в 2005 году [11]. В исследовании приняли участие 13 онкологических центров, и было включено 427 пациенток РЯ III, IIIС и IV стадий после первичной оптимальной циторедукции. 211 пациенткам выполнено удаление только увеличенных лимфатических узлов, 216 больным была выполнена тазовая и поясничная лимфодиссекция, при которой удалялись не менее 25 тазовых и 15 поясничных лимфатических узлов. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования была значительно выше в группе больных, подвергшихся лимфодиссекции (31,2%) по сравнению с группой удаления увеличенных лимфатических узлов (21,6%) ($p=0,022$). Однако достоверного увеличения общей 5-летней выживаемости не было достигнуто – 49,5 и 48%, соответственно.

В 2010 году опубликован результат 3-х рандомизированных исследований, в которых представлен анализ 1942 случаев выполнения оптимальной циторедукции с и без лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадий [12]. В группе больных с полной циторедукцией тазовая и поясничная лимфодиссекция достоверно увеличивает общую 5-летнюю выживаемость – 67,4%, по сравнению с пациентками без лимфодиссекции – 59,2% ($p=0,0166$). В группах больных с остаточной опухолью 110 мм достоверных отличий в общей 5-летней выживаемости при выполнении регионарной лимфодиссекции не получено ($p=0,065$).

В то же время, лимфаденэктомия при интервальной циторедуктивной операции к увеличению общей выживаемости не ведет, что доказали японские ученые (Haruko Iwase, Toshio Takada) из Токийского института по изучению рака в 2015 года [13]. К таким же выводам пришли исследователи из веду-

щих онкологических центров Италии (Т. Dell' Anna, М. Signorelli и др.) [14].

Даже при полной циторедукции и проведении адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины и таксанов, 5-летняя выживаемость при раке яичников для всех стадий не превышает 30% [15]. У 85% больных раком яичников развиваются рецидивы заболевания, и показатели выживаемости при рецидиве остаются достаточно низкими. Роль циторедуктивной операции в лечении рецидивов заболевания является спорной и остается открытой для обсуждения, в основном, из-за отсутствия данных проспективных рандомизированных исследований. Ни в одном из исследований не были подробно описаны критерии отбора пациентов для выполнения повторной циторедукции при рецидиве. Единственное проспективное рандомизированное исследование, анализирующее роль вторичной циторедукции при рецидивирующем раке яичников, это LOROCSON, инициатором которого выступила Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC), но данное исследование было прекращено из-за недостаточного набора пациентов [16].

Практически во всех многофакторных анализах полная циторедукция оказалась самым значимым прогностическим фактором общей выживаемости при рецидивах рака яичников [17] (Табл. 1).

В апреле 2016 года Национальный институт рака Турции опубликовал данные о выполнении «третичных» циторедуктивных вмешательств, т.е. хирургических вмешательств при втором рецидиве рака яичников. За 3-летний период наблюдения из 26 человек, которым удалось выполнить третичную циторедукцию в оптимальном объеме, 8 (30,7%) живы без проявлений заболевания, 9 (34,65%) – живут с проявлениями заболевания, 9 (34,65%) – умерли [18].

Таблица 1. *Результаты повторных циторедуктивных операций*

TABLE 1: Published results on secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer.

Reference	n	Definition used	Cytoreduced (%)	Median survival after secondary surgery (months)
Berek [3]	21	RD\leq1.5 cm;	6/21 (29); 15/21 (71)	<1.5, (20); >1.5 (5) $P < 0.01$
Morris [6]	30	NVD; RD\leq2 cm	9/30 (30); 8/30 (27); 13/30 (43)	<2 (18.8); > 2(13.3) ns
Janicke [7]	28	NVD; RD\leq 2 cm	14/28 (50); 12/28 (43); 2/28 (7)	NVD, (29); RD, (9) $P = 0.0000$
Segna [8]	100	RD\leq2 cm	61/100 (61); 39/100 (39)	<2,(27.1); >2, (9) $P = 0.0001$
Pecorelli [9]	270	NVD; RD RD\leq2 cm	3/5 stage I (60); 2/5 stage I (40); 13/22 stage III (58); 9/22 stage III (41)	<2 (20); >2 (12) $P = 0.045$
Vaccarello [10]	57	RD\leq0.5 cm	38/57 (67); 23/38	<0.5, NYR; >0.5 (23)
Cormio [11]	21	NVD; no cytoreduction	15/21 (71); 6/21 (25)	NVD, (32); RD (9) $P = 0.029$
Gadducci [12]	30	NVD RD\leq2 cm	17/30 (57); 8/30 (27); 5/30 (17)	NVD (37); RD (19) $P = 0.04$
Eisenkop [13]	106	NVD; RD\leq2 cm	87/106 (82); 3/106 (3); 16/106 (15)	NVD (44.4); RD (19.3) $P = 0.0007$
Munkarah [14]	25	NVD; RD\leq2 cm	12/25 (48); 6/25 (24); 7/25 (28)	NVD (56.9); RD (25.1) $P = 0.08$
Tay [15]	46	NVD; RD	19/46 (41); 27/46 (59)	NVD (38); RD (11) $P = 0.002$
Zang [16]	107	NVD; RD\leq1 cm	11/107 (10); 61/107 (57); 35/107 (33)	NVD nyr; RD < 1 (26); >1(14.5)
Onda [17]	44	NVD; RD\leq1 cm	26/44 (59); 11/44 (25); 7/44 (16)	NVD (52); RD<1 (23) $P = 0.0007$; >1 (20)
Güngör [18]	44	Surgery; chemo only; NVD	44/75 (59); 31/75 (41); 34/44 (77)	NVD (19); RD (9) $P = 0.007$
Pfisterer [19]	267	NVD; RD\leq1 cm	133/267 (50); 69/267 (26); 65/267 (24)	NVD (45.3); RD (19) $P < 0.0001$
Ayhan [20]	64	NVD; RD\leq1 cm	28/64 (44); 25/64 (39); 11/64 (17)	<1 (28); >1 (18) $P = 0.004$

RD: residual disease, NVD: no visible disease, NS: not significant, NYR: not yet reached.

С целью уточнения показаний, клинической оценки эффективности выполнения повторных циторедуктивных операций мы проанализировали клинкоморфологические данные, касающиеся 800 больных злокачественными опухолями яичников различных стадий, лечившихся в НИИ Онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Городском онкологическом диспансере и в Научно-практическом онкологическом центре в период с 1998 по 2013 годы. Исследование проведено в двух группах больных. В первую, основную, группу включены 502 больных, которые подверглись повторным операциям. Вторую, контрольную, группу составили 298 больных, которым подобные операции не выполнялись.

Обе группы оказались сопоставимы по основным прогностическим признакам: стадии заболевания, возрасту и гистологическому типу опухоли. Преобладали III–IV стадии серозной (52%) и эндометриоидной (13%) аденокарциномы. Среди больных, включенных в исследование, лечение было начато с операции у 91,4% больных основной и 62,3% контрольной групп. Оптимальная циторедукция достигнута у 28,6% больных 1 группы и 48,2% пациенток 2-ой группы. При анализе продолжительности жизни больных установлено, что в основной группе она была в 1,9 раза выше, по сравнению с контрольной – $51,5 \pm 3,0$ мес. и $26,7 \pm 3,3$ мес. ($P < 0,001$) (Рис. 1).

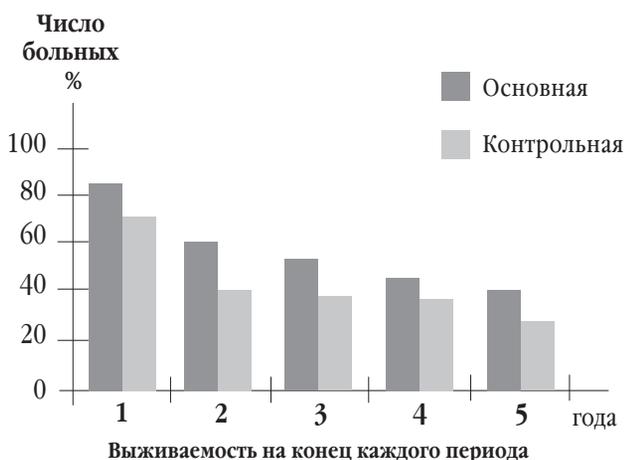


Рис. 1. 5-летняя выживаемость больных раком яичников

Достоверно более высокие показатели выживаемости больных основной группы были отмечены в течение всего периода наблюдений ($P < 0,05$).

Таким образом, обобщая накопленный опыт выполнения повторных чревосечений, могут быть сформулированы следующие показания к ним:

- 1) при III–IV стадиях, после окончания адьювантной химиотерапии для подтверждения ремиссии;
- 2) при любых стадиях, в случае подозрений на рецидив заболевания, с учетом данных дополнительных методов исследования;
- 3) на фоне клинической ремиссии после неадикальной по объему первой операции;

4) при рецидиве заболевания с целью удаления опухолевых масс и уточнения степени распространения процесса;

5) наличие хирургической патологии, требующей лапаротомии (кишечная непроходимость и др.).

В некоторых случаях может обсуждаться вопрос о замене лапаротомии лапароскопией. Вопрос о возможности применения лапароскопического доступа в хирургии рака яичников нуждается в дальнейшем уточнении. Большое количество рецидивов, «port-site» метастазов, развивающихся даже при начальном раке яичников, заставляет с остороженностью относиться к подобным операциям. В 2012 году Farr R. Nezhat с соавторами из Нью-Йоркского St. Luke's-Roosevelt Medical Center опубликовали свои данные по применению лапароскопии при повторных циторедукциях. В исследование было включено 23 пациентки. 18 из них (81,8%) были прооперированы в оптимальном объеме. В итоге: 12 больных не имеют признаков заболевания, у 6 – констатирован продолженный рост опухоли и 4 больных умерли при медиане наблюдения 14 мес. [19].

Одним из направлений повышения эффективности комбинированного лечения может оказаться применение внутрибрюшинной гипертермической перфузии, дополняющей циторедуктивные операции у больных рецидивами рака яичников. Внутрибрюшинная химиотерапия позволяет создать концентрацию цитостатического препарата в брюшной полости до 1000 раз выше, чем в плазме крови, что при снижении общей токсичности препарата, сопровождается усилением его местного эффекта.

Комбинацию гипертермии с внутрибрюшной химиотерапией впервые использовал в 1980 году J.S. Spratt [20] при лечении больного с псевдомиксомой брюшины. В 1993 году B. Salle и F. Gilly одними из первых применили гипертермическую перфузию с митомицином и цисплатином для лечения больных с рецидивами рака яичников [21].

В следующей таблице суммированы результаты наиболее значимых исследований, посвященных гипертермической химиоперфузии (Табл. 2).

Основная часть публикаций посвящена гипертермическому режиму внутрибрюшной химиотерапии при температуре 41°C – 43°C . Большинство исследователей для проведения гипертермической перфузии применяют препараты платины, реже таксаны и митомицин.

При анализе результатов данных исследований выяснилось, что гипертермическая химиоперфузия позволяет повысить общую и безрецидивную выживаемость только после полной циторедукции. Во всех остальных случаях гипертермическая химиоперфузия не повлияла ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость [22, 23, 24].

Хотя, крупные рандомизированные исследования показали некоторую эффективность HIPEC при раке яичников, данная методика не была полностью

Таблица 2. Результаты гипертермической химиоперфузии

Автор	Кол-во больных	Цитостатики дозы	Осложнения/ повторная лапаротомия	Летальность	Выживаемость		
					б/реп. мес.	3-летняя	5-летняя
Rufian 2006	30	Paclitaxel 60 mg/m ²	36(6)%	0%			
Hadi 2006	6(60)*	Mitomycin C 10–12,5 mg/m ² or cisplatin	33%	6,7%	25	46%	37%
Raspagliesi 2006	40	Cisplatin 25 mg/m ² , mitomycinC 3.3 mg/m ² /l or cisplatin 43 mg/l + doxorubicin 15.25 mg/l	20%	0	н/о	33%	–
Reichman 2005	13	Cisplatin 50 mg/m ²	н/о	0	10,5	–	15%
Look 2004	28	Cisplatin + doxorubicin or mitomycinC + 5-fluorouracilb	12(3,5)%	0	17,3	60% 2-лет них	–
Piso 2004	19	Cisplatin 75 mg/m ² or ormitoxantrone 15 mg/m ²	36,8(16)%	5%	н/о	–	15%
Zanon 2004	30	Cisplatin 100 mg/m ² or 150 mg/m ²	42(6)%	3,3%	17,1	35%	12%
Ryu 2001	57	Carboplatin 350 mg/m ² + interferon 5*106IU/m ²	20,5%	3%	н/о	–	63,4%
Chatzigeorgiou 2003	20	Cisplatin 50 mg/m ² or 75 mg/m ²	25%	10%	н/о	–	–
DeBree 2003	19	Docetaxel 75 mg/m ²	21(16)%	10%	26	63%	42%
van der Vange 2000	5	Cisplatin 50 mg/m ² or 70 mg/m ²	15%	0	н/о	–	–
Kober 1996	12(25)	Cisplatin 50 mcg/ml	22(4)%	4%	н/о	–	–

принята в повседневной клинической практике, в основном из-за высокой токсичности и сложности проведения [22, 25, 26, 27].

Рак эндометрия

В доступной нам литературе встретились лишь единичные публикации, посвященные циторедуктивным операциям при распространенном раке эндометрия. Результаты некоторых из них суммированы в следующей таблице (Табл. 3).

Логика рассуждений в этих работах соответствует таковой при раке яичников. Роль циторедуктивных операций оценивалась как при первичном распространенном раке эндометрия [28, 29, 34], так и в лечении рецидивов заболевания [31, 32, 33]. Тенденция к увеличению продолжительности безрецидивного периода прослеживается только при выполнении полных циторедукций. Однако существенного улучшения отдаленных результатов при включении циторедуктивных операций в стандартные программы комбинированного лечения больных раком тела матки авторами не отмечено [28, 34]. Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений генерализованных форм рака эндометрия, поскольку основная масса больных (85%) попадает в специализированные стационары с I стадией заболевания. В результате, в большинстве работ, посвященных хирургическому

лечению рака тела матки, рассматриваются различные аспекты радикальных операций.

Рак шейки матки

Основоположниками принципа радикальности для лечения рака шейки матки (РШМ) являются венский гинеколог Ernst Wertheim и румынский хирург Thoma Ionescu (1902). Улучшив технику Ries (1895) и Clark (1896), Wertheim предлагал удаление только пальпируемых лимфатических узлов, в то время как Ionescu был сторонником полной лимфаденэктомии. В 1921 году Н. Okabayashi опубликовал собственную технику, разработанную совместно с профессором S. Takayama. Отличительной особенностью было сохранение нервных сплетений [35].

В 1974 году Piver-Rutledge-Smith разделили радикальные гистерэктомии на 5 классов. А в 2007 году комитет GCG-EORTC предложил уже новую классификацию, целью которой было уточнить детали операции и стандартизировать технику выполнения. В 2008 году Querleu и Morrow опубликовали разработанную ими более детальную версию, в которой помимо терапевтического эффекта учитываются послеоперационные осложнения [36] (Табл. 4).

Хирургический компонент в лечении местно-распространенных форм РШМ рассматривается мно-

Таблица 3. Результаты циторедуктивных операций у больных с распространенным раком эндометрия

Автор	Кол-во б-х	Сроки циторедукции	Выживаемость (мес)	
			Безрецидивная	Общая
Barlin J.N., Puri I., Bristow R.E. 2010	672	Повторные циторедуктивные операции при рецидивах ЗНО тела матки	Оценивалась только общая выживаемость	На 9,3 мес. больше у пациентов, получивших циторедукцию, по сравнению с группой пациентов, не получивших циторедукцию
Bristow R.E., Zerbe M.J., Rosenshein N.B., Grumbine F.C., Montz F.J. 2000	65	Первичные циторедуктивные операции	Оценивалась только общая выживаемость	34,3 мес с оптимальной циторедукцией и 11 мес при неоптимальной циторедукции
Chi D.S., Welshinger M., Venkatraman E.S., Barakat R.R. 1997	55	Первичные циторедуктивные операции	40,3 без остаточной опухоли, 11 мес. с остаточной опухолью с любой остаточной опухолью, 2,2 мес. для пациентов, не получивших хирургическое лечение	42,2 без остаточной опухоли, 19 месяцев с остаточной опухолью с любой остаточной опухолью, 2,2 мес. для пациентов не получивших хирургическое лечение
Delotte J., Desantis M., Frigenza M., Quaranta D., Bongain A., Benchimol D., Bereder J.M. 2014	13	Первичные циторедуктивные операции	19,3 мес.	34,2 мес.
Abu-Zaid A., Azzam A.Z., Al Omar O., Salem H., Amin T., Al-Badawi I.A. 2014	6	Первичные циторедуктивные операции и циторедуктивные операции при рецидивах ЗНО тела матки	19 мес.	34 мес.
Nakamura H., Takehara K., Samura O., Mizunoe T. 2014	4	Повторные циторедуктивные операции при рецидивах ЗНО тела матки	64 -127 мес.	Наблюдение продолжается
Alagkiozidis I., Grossman A., Tang N.Z., Weedon J., Mize B., Salame G., Lee Y.C., Abulafia O. 2015	168	Первичные циторедуктивные операции	В исследовании оценивалась только общая выживаемость	25 мес. без остаточной опухоли, 13 мес. с остаточной опухолью, с любой остаточной опухолью

гими авторами только с точки зрения хирургического стадирования. Одной из основных задач подобных операций является биопсия парааортальных лимфатических узлов. Хирургическое стадирование, по сравнению с клиническим, оказалось более точным, позволяющим индивидуализировать терапию. Расхождения выявлялись, по данным некоторых авторов, в 34–39% случаев [38, 39]. Противники подобных операций утверждают, что хирургическое стадирование может внести существенные коррективы в планирование лечения у незначительного числа больных, а, в большинстве случаев, выполнение данной операции только откладывает начало специального лечения.

В России около 20% больных РШМ получают только хирургическое лечение, 50% – только лучевое и, всего лишь 32% больных подвергаются комбинированным методам лечения.

Исследование Lancet одним из первых показало преимущество хирургического метода лечения над лучевой терапией у пациентов РШМ IB-IIA стадий.

343 пациента были распределены в 2 группы: 172 – операция и 171 – лучевая терапия. После 87 месяцев наблюдения (57–120 мес.) показано преимущество хирургического метода лечения для безрецидивной выживаемости – 83% против 74%, соответственно. Осложнения после лечения были ожидаемо выше в хирургической группе [40].

Bradbury et al. опубликовали ретроспективные данные, касающиеся результатов лечения РШМ IB2 стадии. 67 (72,8%) женщин получили хирургическое лечение и 25 (27,2%) – лучевую/ химиотерапию. Период наблюдения в среднем составлял 57,5 месяцев (3–137 мес.). Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость для хирургической группы были существенно выше 91,7% и 83,3% по сравнению с группой пациентов, получивших лучевое лечение 60% и 56% [41] (Рис. 2).

При индивидуализированном подходе к выбору лечебной тактики у больных раком шейки матки хирургическое и лучевое лечение не конкурируют, а дополняют друг друга. Работы, посвященные дан-

Таблица 4. Классификация операций при раке шейки матки

Piver-Rutledge-Smith		EORTC - GCG		D. Querleu, C.P. Morrow	
I класс	Экстрафасциальная гистерэктомия	I тип	Простая гистерэктомия	Тип А	<p>Экстрафасциальная гистерэктомия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • идентификация и пальпация мочеоточника без его туннелирования • маточные артерии, маточно-крестцовые и кардинальные связки пересекаются как можно ближе к матке • практически не выполняют резекцию влагалища (<10 мм)
II класс	<p>Модифицированная радикальная гистерэктомия (Вертгейм)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мочеточники выделяются в парацервикальной области, но не отделяются от лобково-пузырной связки • маточные артерии пересекают рядом и медиальнее мочеоточников • крестцово-маточные связки пересекаются посередине • кардинальные связки пересекаются посередине • резекция верхней трети влагалища • тазовая лимфаденэктомия 	II тип	<p>Модифицированная радикальная гистерэктомия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мочеточники туннелируются выше точки впадения их в мочевой пузырь • маточные артерии выделяют и лигируют в медиальных половинах параметриев • резекция проксимальной маточно-крестцовой связки • удаляется медиальная часть кардинальных связок • удаляется 1-2 см с верхней части влагалища 	Тип В	<p>B1</p> <ul style="list-style-type: none"> • туннелирование мочеоточника • частичная резекция маточно-крестцовой и пузырно-маточной связок • резекция парацервикальной связки на уровне мочеоточникового туннеля • резецируется по крайней мере 10 мм влагалища • без резекции латеральных парацервикальных лимфоузлов
				B2	<ul style="list-style-type: none"> • туннелирование мочеоточника • частичная резекция маточно-крестцовой и пузырно-маточной связок • резекция парацервикальной связки на уровне мочеоточникового туннеля • резецируется по крайней мере 10 мм влагалища • с резекцией латеральных парацервикальных лимфоузлов
III класс	<p>Классическая радикальная гистерэктомия (Мейгс)</p> <ul style="list-style-type: none"> • полная диссекция мочеоточников до уровня впадения пузырной артерии в пузырь. • Пересечение маточных артерий в гипогастральной области • маточно-крестцовые связки пересекаются в месте их приклепления к крестцу • кардинальные связки пересекаются как можно ближе к стенке таза • удаление верхней половины влагалища • тазовая лимфаденэктомия 	III тип	<p>Радикальная гистерэктомия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • удаление как можно дальше от крестцово-маточных связок • параметрии резецируются как можно ближе к стенке таза • маточные сосуды пересекаются в месте их отхождения от главных сосудов • резекция 1/3 части влагалища 	Тип С	<p>C1</p> <ul style="list-style-type: none"> • полная мобилизация мочеоточников • резекция пузырно-маточной связки до мочевого пузыря • резекция крестцово-маточной связки до прямой кишки • с сохранением тазового нерва
				C2	<ul style="list-style-type: none"> • полная мобилизация мочеоточников • резекция пузырно-маточной связки до мочевого пузыря • резекция крестцово-маточной связки до прямой кишки • без сохранения тазового нерва
IV класс	<p>Отличия от предыдущего класса – аспекты, которые дают лучшую радикальность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • полная диссекция мочеоточника от лобково-пузырной связки • пузырная артерия сохраняется • резекция 3/4 влагалища 	IV тип	<p>Расширенная радикальная гистерэктомия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аналогично типу III, но с удалением 3/4 влагалища и паравагинальных связок 	Тип Д	<p>D1</p> <ul style="list-style-type: none"> • полная резекция парацервикальной стенки таза вместе с гипогастральными сосудами • полная пересадка мочеоточника
				D2	<ul style="list-style-type: none"> • полная резекция парацервикальной стенки таза вместе с гипогастральными сосудами • полная пересадка мочеоточника
V класс	<p>Более радикально, чем в предыдущем классе с добавлением:</p> <ul style="list-style-type: none"> • резекция части мочеоточника или мочевого пузыря, которые поражены опухолью, и затем реимплантация мочеоточника в мочевой пузырь 	V тип	<p>Частичная экзентерация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • терминальная часть мочеоточников или часть мочевого пузыря, или кишки резецируется вместе с маткой и параметриями 		

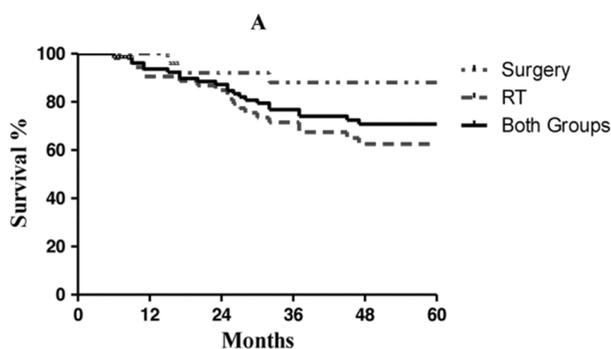


Рис. 2. Выживаемость больных РШМ в зависимости от проведенного лечения (Bradbury et al.)

ной проблеме, немногочисленны, а результаты их разноречивы. Поэтому вопрос о целесообразности выполнения циторедуктивных операций в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки пока остается открытым. Kellie et al. сравнили 2 группы больных раком шейки матки IB2 стадии. В одной группе на первом этапе проводилась лучевая терапия (с последующим хирургическим лечением или без него), во второй лечение начиналось с операции. Общая 5-летняя выживаемость составила 62,5% и 88% соответственно [42].

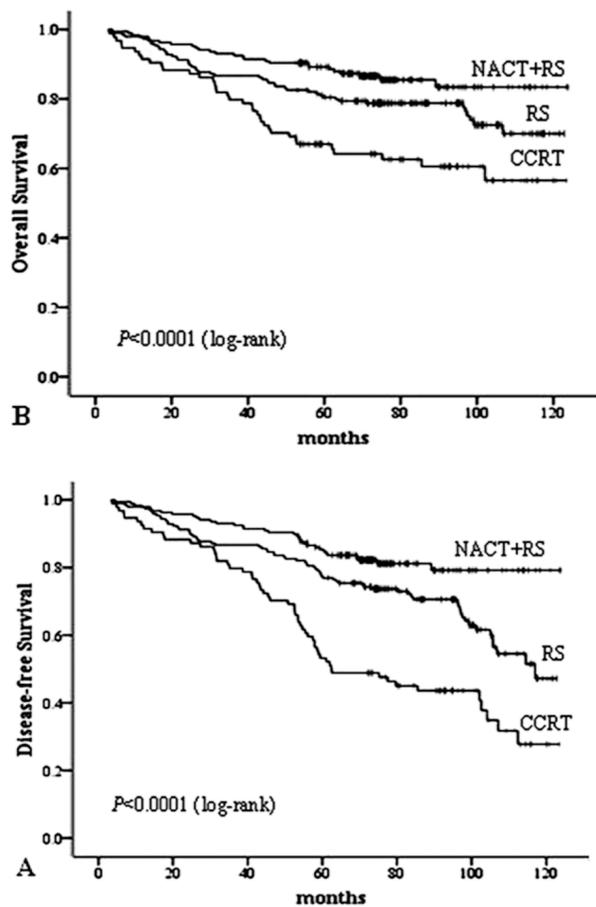


Рис. 3. Выживаемость больных РШМ в зависимости от проведенного лечения (Mibzghu et al.)

Mibzghu et al. сравнил общую выживаемость и время до прогрессирования у 476 пациенток РШМ IB2-IBB стадии. Больные были разделены на 3 группы: неoadъювантная химиотерапия + операция, хирургическое лечение, химиолучевое лечение. В течение 5 лет прогрессирование заболевания наступило у 85,0%, 77,44% и 52,94%, ($P < 0,0001$), а 5-летняя выживаемость составила 88,67%, 80,21% и 64,37% соответственно ($P < 0,0001$). Среди пациентов, получавших химиотерапию, лучшие результаты были в группе паклитаксел + цисплатин, чем в группе цисплатин + винкристин + блеомицин. Исследование продемонстрировало преимущество комбинированного метода лечения (Рис. 3).

Преимущества неoadъювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением по сравнению только с хирургическим лечением были оценены в мета-анализе (Ryzdewska et al., 2010). Были проанализированы 6 исследований III фазы (FIGO stage of the subjects: Sardi's trial (Sardi et al., 1997), IB1 и IB2; Napolitano's trial (Napolitano et al., 2003), IB-IBB; Cai's trial (Cai et al., 2006), IB1 и IB2; Katsumata's trial (Katsumata et al., 2006), IB2, IIA2, IIB; Eddy's trial (Eddy et al., 2007), IB2; Chen's trial (Chen et al., 2008), IB2-IBB)), в которые вошли 1036 пациентов. Показано, что безрецидивная выживаемость улучшалась при проведении неoadъювантного лечения (HR 1/4 0,76, 95% CI, 0,62–0,94), а различия в общей выживаемости оказались незначительны (HR 1/4 0,85, 95% CI, 0,67–1,07) [43,44].

Результаты выживаемости у пациенток РШМ IB2–IBB стадии проанализировали в своей работе Katsumata et al [45]. 134 пациента были разделены на 2 группы: больные, получившие неoadъювантную терапию (I группа) с последующим хирургическим лечением, и больные, оперированные сразу (II группа). 5-летняя выживаемость оказалась незначительно выше в I группе (74%), чем во II (70%).

В 2012 году Park et al. ретроспективно проанализировали 215 случаев лечения рака шейки матки IB2 и IIA стадий. 147 пациентов получили хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией (I группа) и 68 пациентам был проведен курс химиолучевой терапии (II группа). Безрецидивная выживаемость составила 77% и 66% ($p = 0,047$), а общая 5-летняя выживаемость – 78% и 67% ($p = 0,048$) у пациенток после хирургического лечения и после химиолучевой терапии соответственно [43]. В то же время целый ряд авторов не обнаружили существенных преимуществ комбинированного лечения перед химиолучевой терапией. Следует оговориться, что в упомянутых работах речь шла о лечении I–II стадий заболевания.

Yang et al. проанализировали 244 случая лечения рака шейки матки IIB стадии. В первом случае пациентки получили химиотерапию с последующим хирургическим лечением, во втором – химиолуче-

вое лечение. Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость оказались примерно одинаковыми в обеих группах [45].

Аналогичные результаты были получены Guo et al., на примере 621 больной РШМ IIВ стадии. Общая выживаемость в хирургической группе (химиотерапия + операция) была сопоставима с таковой в группе пациентов, получивших только химиолучевое лечение ($P>0,05$) [46].

Gong et al. так же не выявили достоверного различия в отдаленных результатах у пациентов с местно-распространенным раком шейки матки. 800 пациентов были распределены в 2 группы: неоадьювантная химиотерапия + хирургическое лечение и хирургическое лечение. Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость за 5 лет составили 80,30% против 81,10% и 81,00% против 81,00% и 78,50% соответственно ($P>0,05$). Однако следует отметить, что в группе с неоадьювантной химиотерапией вдвое уменьшалось количество послеоперационных осложнений (7,30% vs 13,62%, $P=0,002$), снижалась интраоперационная кровопотеря и длительность операции [47].

Мы попытались выяснить целесообразность выполнения циторедуктивных операций, проанализировав результаты лечения 425 больных раком шейки матки IIА-IIIВ стадий в СПбКНПЦСВМП (о) в период с 2013 по 2014 годы, с обязательным прослеживанием не менее 2 лет по окончании лечения. Больные были разделены на несколько групп. В первую из них вошли 112 больных, получавших стандартную сочетанную лучевую терапию, и составившие в последующих расчетах контрольную группу. Остальным 313 пациенткам на первом этапе проводилось химиолучевое лечение (дистанционная лучевая терапия на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ-15М1 до СОД=24–30 Гр на точку А с радиомодификацией препаратом Цисплатин один раз в неделю в дозе 40 мг/м² №4). Оценка эффекта неоадьювантного лечения проводилась через 7–10 дней после окончания

по клиническим, УЗИ и МРТ данным. Полный регресс первичной опухоли и параметральных инфильтратов зарегистрирован только в 4 наблюдениях (1,3%). Частичный регресс установлен у 127 больных (40,6%), стабилизация процесса с регрессом менее 25% – у 143 (45,6%). Не ответили на проводимую терапию 39 пациенток (12,5%). В целом можно сказать, что объективный ответ после первого этапа лечения достигнут у 87,5% больных.

Из описанных выше 313 больных 221 в последующем были прооперированы в объеме операции Вертгейма. Отказ от операции у остальных пациенток был связан с общетерапевтическими противопоказаниями, нежеланием больных и недостаточным для выполнения радикальной операции регрессом параметральных инфильтратов (в 12 случаях). Прооперированные больные в последующем закончили лучевое лечение, а еще 41 больной IIIВ стадии проведены адьювантные курсы химиотерапии.

У 7 пациенток в ходе хирургического вмешательства не удалось достичь полной циторедукции из-за инфильтративных изменений параметриев, а двоим опухоль была удалена путем резекции и протезирования подвздошных сосудов.

В следующей таблице представлены данные о двухлетней общей и безрецидивной выживаемости (Табл. 5).

Прежде всего, обращает на себя внимание достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у больных всех стадий в группах комбинированного лечения по сравнению со стандартной сочетанной лучевой терапией ($p<0,01$).

Преимущества дополнения химиолучевой терапии циторедуктивными операциями, выполненными в оптимальном объеме, наиболее отчетливо видны у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ($p<0,05$).

Ещё одним аргументом в пользу проведения комбинированного лечения является и высокий риск радиоиндуцированных опухолей матки, влагалища и

Таблица 5. Двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость больных раком шейки матки

Группы (n=425)	Выживаемость Общая /Безрецидивная (%)		
	IIa (n=152)	IIb (n=158)	IIIb (n=115)
Комбинированное лечение с полной циторедукцией (n=214)	73,2/70,1* (n=97)	74,7/68,7* (n=83)	52,9/47,1** (n=34)
Комбинированное лечение с неоптимальной циторедукцией (n=7)	-	-	42,9/28,6 (n=7)
Химиолучевая терапия (n=92)	70,4/63,0 (n=27)	69,8/60,5 (n=43)	40,9/36,4** (n=22)
Сочетанная лучевая терапия (n=112)	64,3/57,1* (n=28)	62,5/56,3* (n=32)	38,5/32,7 (n=52)

* $p<0,01$, ** $p<0,05$

прямой кишки, развивающихся в разные сроки после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. На 6 году наблюдения риск развития радиоиндуцированных полинеоплазий равен 49, а к 30 году достигает 450.

Подводя итог приведенному краткому обзору литературных данных и собственных клинических наблюдений, касающихся оценки эффективности

циторедуктивных операций в онкогинекологии, можно сделать вывод о целесообразности их выполнения на различных этапах комбинированного и комплексного лечения. Особенно рельефно выступают преимущества полной циторедукции, позволяющей добиться достоверного увеличения продолжительности жизни онкогинекологических больных.

Список литературы

1. Griffiths C.T., Parker L.M., Fuller A.F. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer // *Cancer Treat ReP.* 1979. Vol. 63. P. 235–240.
2. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. N 10. P. 943–53.
3. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer.* – 2009. – Vol. 6. – P. 1234–44.
4. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T., Omura G.A. The influence of cytoreductive surgery on recurrence free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* 1992. Vol. 47. P. 159–166.
5. Chi D.S., Eisenbauer E.L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N.R., Levine D.A., Guile M.W., Bristow R.E., Agbajan C., Barakat R.R. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 114. P. 26–31.
6. Yulan Ren, Rong Jiang, Sheng Yin, Chao You, Dongli Liu, Xi Cheng, Jie Tang and Rongyu Zang. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer: an observational study // *BMC Cancer.* 2015. Vol.11. P. 1–12.
7. Hong Zheng, Yu-Nong Gao. Primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer // *Chinese Journal of Cancer Research.* 2012. Vol. 24 (4). P.304–309.
8. Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H., et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol.* 2007. Vol. 105. P. 211–217.
9. Kang S., Nam B.H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies // *Ann Surg Oncol.* 2009. Vol. 16. P.2315–2320.
10. Fournier M., Stoeckle E., Guyon F., Brouste V., Thomas L., MacGrogan G., Floquet A. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer sites and risk factors in a series of 355 patients // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009. Vol.19, № 8. P. 1307–1313.
11. Benedetti-Panici P., Maggioni A., Hacker N., Landoni F., Ackermann S., Campagnutta E., Tamussino K., Winter R., Pellegrino A., Greggi S., Angioli R., Mancini N., Scambia G., Dell'Anna T., Fossati R., Floriani I., Rossi R.S., Grassi R., Favalli G., Raspagliesi F., Giannarelli D., Martella L., Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2005. Vol. 97. P. 560–566.
12. du Bois A., Reuss A., Harter P., Pujade Lauraine E., RayCoquard I., Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1733–1739.
13. Haruko Iwase*, Toshio Takada, Chiaki Iitsuka, Hidetaka Nomura, Akiko Abe, Tomoko Taniguchi, Ken Takizawa. Clinical significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy during interval debulking surgery in advanced ovarian cancer patients // *J Gynecol Oncol.* Vol. 26, No. 4. P. 303–310.
14. T Dell' A., Signorelli M., Benedetti-Panici P., Maggioni A. et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial // *British Journal of Cancer.* 2012. Vol. 107. P. 785–792.
15. Heintz A.P.M., Odicino F., Maisonneuve P. et al, «Carcinoma of the ovary», *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2003. Vol. 83, No. 1, supplement. P. 135–166.
16. Lorusso D., Mancini M., DiRocco R., Fontanelli R., and F.Raspagliesi Fondazione. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer // *International Journal of Surgical Oncology.* 2012. Vol. 6.
17. Harter P., Habmann M., Lueck H.J. et al. «Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis», *Annals of Surgical Oncology.* 2009. Vol.16, No.5. P. 1324–1330.

18. Macit Arvas, Yavuz Saliboglu et al. Tertiary Cyto reduction for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: a Multicenter Study in Turkey // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2016. Vol 17. P.1909–1915.
19. Farr R. Nezbhat, Shaghayegh M. Denoble, Jennifer E. Cho, Douglas N. Broun, Enrique Soto, Linus Chuang, Herbert Gretz, Prakash Sabaria. Safety and Efficacy of Video Laparoscopic Surgical Debulking of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers // JSLS. 2012. Vol. 16. P.511–518.
20. Spratt J.S., Adcock R.A., Sherrill W., Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines // Cancer Res. 1980. Vol. 40, №. 2. P. 253–5.
21. Panteix G., Guillaumont M., Cherpin L., Cuichard J., Gilly F.N., Carry P. Y., Sayag A., Salle B., Brachet A., Bienvenu J., et al. Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues // Oncology. 1993. Vol. 50, №. 5. P. 366–70.
22. Pavlov M.J., Kovacevic P. A., Ceranic M.S., et al. Cyto reductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer 12-year single center experience // Eur J Surg Oncol. 2009. Vol. 35. P.1186–91.
23. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S. Cyto reductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. // Gynecol Oncol. 2009. Vol.112. P. 265–74.
24. Bakrin N., Bereder J.M., Decullier E., et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cyto reductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicenter retrospective cohort study of 566 patients // Eur J Surg Oncol. 2013. Vol. 39. P. 1435–43.
25. Harveshp Mogal, Konstantinos Chouliaras, Edward A. Levine, Perry Shen, Konstantinos I. Votanopoulos. Repeat cyto reductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: review of indications and outcomes // Journal of Gastrointestinal Oncology. 2016. Vol.7(1). P. 129–142.
26. Pomel C., Ferron G., Lorimier G., et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study // Eur J Surg Oncol. 2010. Vol. 36. P. 589–93.
27. Bakrin N., Cotte E., Golfier F., et al. Cyto reductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients // Ann Surg Oncol. 2012. Vol.19. P. 4052–4058.
28. Barlin J.N., Puri I., Bristow R.E. Cyto reductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis // Gynecol Oncol. 2010 Jul. Vol. 118(1).
29. Bristow R.E., Zerbe M.J., Rosenshein N.B., Grumbine F.C., Montz F.J. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cyto reductive surgery and determinants of survival // Gynecol Oncol. 2000 Aug. Vol. 78(2). P. 85–91.
30. Chi D.S., Welsbinger M., Venkatraman E.S., Barakat R.R. The role of surgical cyto reduction in Stage IV endometrial carcinoma // Gynecol Oncol. 1997 Oct. Vol.67(1). P. 56–60.
31. Delotte J., Desantis M., Frigenza M. Cyto reductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan. Vol. 172. P. 111–4.
32. Abu-Zaid A., Azzam A.Z., Al Omar O., Salem H. Cyto reductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for managing peritoneal carcinomatosis from endometrial carcinoma: a single-center experience of 6 cases. // Ann Saudi Med. 2014 Mar-Apr. Vol. 34(2). P. 159–66.
33. Nakamura H., Takehara K., Samura O., Mizunoe T. Cyto reductive surgery for isolated para-aortic lymph node recurrence of endometrial cancer: report of four cases and a review of the literature // Eur J Gynaecol Oncol. 2014. Vol. 35(5). P. 535–8.
34. Alagkiozidis I., Grossman A., Tang N.Z., Weedon J., Mize B., Salame G., Lee Y.C., Abulafia O. Survival impact of cyto reduction to microscopic disease for advanced stage cancer of the uterine corpus: a retrospective cohort study // Int J Surg. 2015 Feb. P. 61–6.
35. Okabayshi H. Radical hysterectomy for cancer of cervix uteri. Modification of the Takayama operation. Surg Gynecol Obstet. 1921. Vol.33. P. 335–341.
36. Cibula D., Abu-Rustum N.R., Benedetti- Panici P., Köbler C., Raspagliesi F., Querleu D., Morrow C.P. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. Gynecol Oncol. 2011.
37. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) Москва, 2015.
38. Averette Hervy E., Donato Daniel M., Lovecchio John L., Sevin Bernd-Uwe. Surgical staging of gynecologic malignancies // Cancer. 1987. Vol.60, №8. P. 2010–2020.
39. Querleu D. Laparoscopic paraaortic node sampling in gynecologic oncology: a preliminary experience // D.Querleu // Gynecol Oncol. 1993, Apr. Vol.49, №1. P. 24–9.
40. Landoni F., Maneo A., Colombo A., Placa F., Milani R., Perego P., et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997. Vol. 350. P. 535–40.
41. Bradbury, Melissa M.D., Founta, Christina M.D., Taylor, Wendy M.D., Kucukmetin, Ali M.D., Naik, Raj M.D., Ang, Christine M.D. Pathological Risk Factors and Outcomes in Women with Stage IB2 Cervical Cancer Treated With Primary Radical Surgery versus Chemoradiotherapy // International Journal of Gynecological Cancer. October 2015. Vol. 25, Issue 8. P. 1476–1483.

42. K.-B. Lee, J.-M. Leey, K.-D. Kly, S.-K. Leey, C.-Y. Park and S.-Y. Haz. Comparison of adjuvant chemotherapy and radiation in patients with intermediate risk factors after radical surgery in FIGO stage IB–IIA cervical cancer. // *Int J Gynecol Cancer*. 2008. Vol.18. P. 1027–1031.

43. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Kim Y.S., et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. // *J Gynecol Oncol*. 2012. Vol.23. P. 226–34.

44. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H., Saito T., Kuzuya K., Nakanishi T., Yasugi T., Yaegasbi N., Yokota H., Kodama S., Mizunoe T., Hiura M., Kasamatsu T., Shibata T., Kamura T. on behalf of the Japan Clinical Oncology Group upPhase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) // *British Journal of Cancer*. 2013. Vol.108. P. 1957–1963.

45. Jeong-Yeol Park, Dae-Yeon Kim, Jong-Hyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Young-Seok Kim, Ha Jeong Kim, Jeong-Won Lee, Byoung-Gie Kim, Duk-Soo Bae, SeungJae Hub, Joo-Hyun Nam. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. // *J Gynecol Oncol*. 2012 Oct. Vol. 23(4). P. 226–234.

46. Guo Lili M.M., Liu Xiaoyan M.M., Wang Lin M.B., Sun Haiying M.M., Huang Kecheng M.M., Li Xiong M.M., Tang Fangxu M.D., Li Shuang M.D., Yuan Xianglin M.D., Wang Changyu M.D. Outcome of International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB Cervical Cancer from 2003 to 2012: An Evaluation of Treatments and Prognosis: A Retrospective Study // *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015 Jun. Vol. 25, Issue 5. P. 910–918.

47. Gong Lin M.D., Zhang Jia-Wen M.D., Yin Ru-Tie M.D., Wang Ping M.D., Liu Hui M.D., Zheng Ying M.D., Lou Jiang-Yan M.D., Peng Zhi-Lan M.D. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patient // *International Journal of Gynecological Cancer*. 2016. Vol. 26, Issue 4. P. 722–728.

References

1. Griffiths C.T., Parker L.M., Fuller A.F. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer // *Cancer Treat ReP*. 1979 Feb; 63(2): 235–40. PMID: 445502.

2. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med*. 2010. 363 (10): 943–53.

3. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer*. 2009 Mar 15; 115(6): 1234–44. doi: 10.1002/cncr.24149. PMID: 19189349.

4. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T., Omura G.A. The influence of cytoreductive surgery on recurrence free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol*. 1992. 47: 159–166.

5. Chi D.S., Eisenbauer E.L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N.R., Levine D.A., Guile M.W., Bristow R.E., Aghajanian C., Barakat R.R. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm // *Gynecol. Oncol*. 2009 Jul; 114(1): 26–31. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.018. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19395008.

6. Yulan Ren, Rong Jiang, Sheng Yin, Chao You, Dongli Liu, Xi Cheng, Jie Tang and Rongyu Zang. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer: an observational study // *BMC Cancer*. 2015; 11: 1–12.

7. Hong Zheng, Yu-Nong Gao. Primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer // *Chinese Journal of Cancer Research*. 2012; 24(4): 304–309.

8. Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H., et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol*. 2007; 105: 211–217.

9. Kang S., Nam B.H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies // *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug; 16(8): 2315–20. doi: 10.1245/s10434-009-0558-6. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19517192.

10. Fournier M., Stoeckle E., Guyon F., Brouste V., Thomas L., MacGrogan G., Floquet A. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer sites and risk factors in a series of 355 patients // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009 Nov; 19(8): 1307–13. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181b8a07c. PMID: 20009882.

11. Benedetti-Panici P., Maggioni A., Hacker N., Landoni F., Ackermann S., Campagnutta E., Tamussino K., Winter R., Pellegrino A., Greggi S., Angioli R., Mancini N., Scambia G., Dell'Anna T., Fossati R., Floriani I., Rossi R.S., Grassi R., Favalli G., Raspagliesi F., Giannarelli D., Martella L., Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial // *J. Natl. Cancer. Inst*. 2005; 97: 560–566.

12. du Bois A., Reuss A., Harter P., Pujade Lauraine E., Ray-Coquard I., Pfisterer J. 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.

13. Haruko Iwase*, Toshio Takada, Chiaki Iitsuka, Hidetaka Nomura, Akiko Abe, Tomoko Taniguchi, Ken Takizawa. Clinical significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy during interval debulking surgery in advanced ovarian cancer patients // *J Gynecol Oncol.* 2015 Oct; 26(4): 303–10. doi: 10.3802/jgo.2015.26.4.303. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26197771.

14. T Dell' A., Signorelli M., Benedetti-Panici P., Maggioni A. et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial // *British Journal of Cancer* 2012 Aug 21; 107(5): 785–92. doi: 10.1038/bjc.2012.336. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22864456.

15. Heintz A.P.M., Odicino F., Maisonneuve P. et al, «Carcinoma of the ovary», *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2003; 83 (1): 135–166.

16. Lorusso D., Mancini M., DiRocco R., Fontanelli R., and F.Raspagliesi Fondazione. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer // *International Journal of Surgical Oncology* 2012; 2012: 613980. doi: 10.1155/2012/613980. Epub 2012 Aug 5. PMID: 2291947.

17. Harter P., Habmann M., Lueck H. J. et al. «Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis», *Annals of Surgical Oncology*; 16 (5): 1324–1330, 2009.

18. Macit Arvas, Yavuz Saliboglu et al. Tertiary Cytoreduction for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: a Multicenter Study in Turkey // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2016; 17: 1909–1915.

19. Farr R. Nezbat, Shaghayegh M. Denoble, Jennifer E. Cho, Douglas N. Brown, Enrique Soto, Linus Chuang, Herbert Gretz, Prakash Saharia. Safety and Efficacy of Video Laparoscopic Surgical Debulking of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers // *JSLS.* 2012; 16: 511–518.

20. Spratt J.S., Adcock R.A., Sherrill W., Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines // *Cancer Res.* 1980 Feb; 40(2): 253–5. PMID: 7356508.

21. Panteix G., Guillaumont M., Cherpil L., Cuichard J., Gilly F.N., Carry P. Y., Sayag A., Salle B., Brachet A., Bienvenu J., et al. Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues // *Oncology.* 1993; 50 (5): 366–70.

22. Pavlov M.J., Kovacevic P. A., Ceranic M.S., et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer 12-year single center experience // *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35: 1186–91.

23. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol Oncol.* 2009 Jan; 112(1): 265–74. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.033. Epub 2008 Oct 19. PMID: 18937969.

24. Bakrin N., Bereder J.M., Decullier E., et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicenter retrospective cohort study of 566 patients // *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39: 1435–43.

25. Harveshp Mogal, Konstantinos Chouliaras, Edward A. Levine, Perry Shen, Konstantinos I. Votanopoulos. Repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: review of indications and outcomes // *Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2016; 7(1): 129–142.

26. Pomel C., Ferron G., Lorimier G., et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study // *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 589–93.

27. Bakrin N., Cotte E., Golfier F., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients // *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 4052–4058.

28. Barlin J.N., Puri I., Bristow R.E. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis // *Gynecol Oncol.* 2010 Jul; 118(1):14–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.005. PMID: 20434198.

29. Bristow R.E., Zerbe M.J., Rosenshein N.B., Grumbine F.C., Montz F.J. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival // *Gynecol Oncol.* 2000 Aug; 78(2): 85–91. PMID: 10926785.

30. Chi D.S., Welsbinger M., Venkatraman E.S., Barakat R.R. The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma // *Gynecol Oncol.* 1997 Oct; 67(1): 56–60. doi: 10.1006/gyno.1997.4838. PMID: 9345357.

31. Delotte J., Desantis M., Frigenza M. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jan; 172: 111–4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.026. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24300558.

32. Abu-Zaid A., Azzam A.Z., Al Omar O., Salem H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for managing peritoneal carcinomatosis from endometrial carcinoma: a single-center experience of 6 cases // *Ann Saudi Med.* 2014; Mar-Apr; 34(2): 159–66.

33. Nakamura H., Takehara K., Samura O., Mizunoe T. Cytoreductive surgery for isolated para-aortic lymph node recurrence of endometrial cancer: report of four cases and a review of the literature // *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014; 35(5): 535–8. PMID: 25507422.

34. Alagkiozidis I., Grossman A., Tang N.Z., Weedon J., Mize B., Salame G., Lee Y.C., Abulafia O. Survival impact of cytoreduction to microscopic disease for advanced stage cancer of the uterine corpus: a retrospective cohort study // *Int J Surg.* 2015 Feb; 14: 61–6. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.01.001. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25576762.

35. Okabayshi H. Radical hysterectomy for cancer of cervix uteri. Modification of the Takayama operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1921; 33: 335–341.
36. Cibula D., Abu-Rustum N.R., Benedetti- Panici P., Köbler C., Raspagliesi F., Querleu D., Morrow C.P. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol.* 2011.
37. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow, 2015.
38. Averette Hervy E., Donato Daniel M., Lovecchio John L., Sevin Bernd-Uwe. Surgical staging of gynecologic malignancies // *Cancer.* 1987; 60(8): 2010–2020.
39. Querleu D. Laparoscopic paraaortic node sampling in gynecologic oncology: a preliminary experience // *D. Querleu // Gynecol Oncol.* 1993 Apr; 49(1): 24–9. PMID: 8482555.
40. Landoni F., Maneo A., Colombo A., Placa F., Milani R., Perego P., et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997 Aug 23; 350(9077): 535–40. PMID: 9284774.
41. Bradbury, Melissa M.D., Founta, Christina M.D., Taylor, Wendy M.D., Kucukmetin, Ali M.D., Naik, Raj M.D., Ang, Christine M.D. Pathological Risk Factors and Outcomes in Women with Stage IB2 Cervical Cancer Treated With Primary Radical Surgery versus Chemoradiotherapy // *International Journal of Gynecological Cancer.* 2015. Oct.; 25 (8): 1476–1483.
42. K.-B. Lee, J.-M. Leey, K.-D. Kly, S.-K. Leey, C.-Y. Park and S.-Y. Haz. Comparison of adjuvant chemotherapy and radiation in patients with intermediate risk factors after radical surgery in FIGO stage IB–IIA cervical cancer // *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18: 1027–1031.
43. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Kim Y.S., et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer // *J Gynecol Oncol.* 2012; 23: 226–34.
44. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H., Saito T., Kuzuya K., Nakanishi T., Yasugi T., Yaegashi N., Yokota H., Kodama S., Mizunoe T., Hiura M., Kasamatsu T., Shibata T., Kamura T. on behalf of the Japan Clinical Oncology Group Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) // *British Journal of Cancer.* 2013; 108: 1957–1963.
45. Jeong-Yeol Park, Dae-Yeon Kim, Jong-Hyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Young-Seok Kim, Ha Jeong Kim, Jeong-Won Lee, Byoung-Gie Kim, Duk-Soo Bae, SeungJae Hub, Joo-Hyun Nam. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer // *J Gynecol Oncol.* 2012 Oct; 23(4): 226–34. doi: 10.3802/jgo.2012.23.4.226. Epub 2012 Sep 19. PMID: 23094125.
46. Guo Lili M.M., Liu Xiaoyan M.M., Wang Lin M.B., Sun Haiying M.M., Huang Kecheng M.M., Li Xiong M.M., Tang Fangxu M.D., Li Shuang M.D., Yuan Xianglin M.D., Wang Changyu M.D. Outcome of International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB Cervical Cancer from 2003 to 2012: An Evaluation of Treatments and Prognosis: A Retrospective Study // *International Journal of Gynecological Cancer.* 2015 Jun.; 25 (5): 910–918.
47. Gong Lin M.D., Zhang Jia-Wen M.D., Yin Ru-Tie M.D., Wang Ping M.D., Liu Hui M.D., Zheng Ying M.D., Lou Jiang-Yan M.D., Peng Zhi-Lan M.D. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patient // *International Journal of Gynecological Cancer.* 2016 May; 26 (4): 722–728.