

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Вовк А.В., Шаназаров Н.А.

ГОУ ВПО ТюмГМА, Тюмень, e-mail: nasrulla@inbox.ru

В настоящее время подход к лечению рака яичников (РЯ) является мультимодальным. Основная роль в терапии принадлежит двум методам: хирургическому и лекарственному. На сегодняшний день вопросы, касающиеся тактики, этапности и длительности лечения, а также оптимальных схем химиотерапии, остаются нерешенными. Хирургическое лечение имеет первостепенное значение не только как самостоятельный метод, но и как важнейший этап в комплексе лечебных мероприятий. Совещание экспертов в 1993 г. признало оптимальным хирургическое лечение при достижении величины резидуальной опухоли 1–2 см в диаметре. Выраженная вариабельность результатов лечения у больных одной стадии после оптимальной циторедукции зависит от ряда других факторов: возраста, общего состояния, резистентности к химиотерапии – и требует индивидуального подхода к выбору объема операции с учетом всех этих факторов. Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения рака яичников. При поздних стадиях рака яичников химиотерапия может применяться самостоятельно. У целого ряда больных она становится главным методом лечения, способным задержать развитие опухоли. В современных клинических условиях апробируется множество новых препаратов, изучается эффективность их комбинации с другими методами лечебного воздействия на опухоль при раке яичников. Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что развитие сочетания хирургического и химиотерапевтического лечения рака яичников в конце прошлого – начале нынешнего века имеет явную тенденцию к интенсификации воздействий.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, химиотерапия

SURGICAL AND CHEMOTHERAPY TREATMENT OF THE OVARIAN CANCER

Vovk A.V., Shanazarov N.A.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: nasrulla@inbox.ru

At present approach to treatment of the ovarian cancer is an multimodality. Herewith main role in treatment ovarian cancer belongs to two methods: surgical and chemotherapy. For present-day day questions, concerning tactics, stages and duration of the treatment, as well as optimum schemes to chemotherapies remain not solved. Surgical treatment is of paramount importance not only as a self-contained method, but also as an essential step in the complex treatment. Meeting of experts in 1993. recognized the best surgical treatment when it reaches the residual tumors 1-2 cm in diameter. Expressed variability results of treatment in patients with one stage after optimal citoreduction depends on a number of other factors: age, overall health, resistance to chemotherapy – and requires an individual approach to the choice of operation for all of these factors. Chemotherapy is the second major component treatment of ovarian cancer. In advanced stages of cancer chemotherapy can be used independently. In many cases it becomes the main method of treatment that could delay tumor development. In modern clinical designs – many new drugs, examines the effectiveness of their combination with other methods of curative effect on ovarian tumor in cancer. In summary, it can be concluded that the development of combination surgical and chemotherapeutic treatment of ovarian cancer at the end of the 19th-the beginning of this century is a clear trend towards intensification.

Keywords: ovarian cancer, surgical treatment, chemotherapy

В настоящее время лечение рака яичников (РЯ) включает в себя операцию, химиотерапию, лучевую, гормоно- и иммунотерапию. Таким образом, подход к лечению является мультимодальным [16, 18]. Тем не менее основная роль в терапии РЯ принадлежит трем методам: хирургическому, лекарственному и лучевому [10, 11, 12, 18], в связи с чем, что до сих пор не получено убедительных данных об эффективности гормональной и иммунотерапии. При этом на сегодняшний день вопросы, касающиеся тактики, этапности и длительности лечения, а также схем химиотерапии остаются нерешенными [10, 20]. Изучая значение последовательности лечебных воздействий при III-IV стадиях рака яичников, многие

исследователи пришли к выводу, что вариант «операция+химиотерапия» значительно улучшает выживаемость пациенток с высокодифференцированными и умереннодифференцированными опухолями по сравнению с теми, которым на первом этапе было проведено только лекарственное лечение. У больных с низкодифференцированными опухолями медиана выживаемости практически не зависит от применяемого метода лечения на I этапе [43, 58, 95].

Хирургическое лечение в настоящее время имеет первостепенное значение не только как самостоятельный метод, но и как важнейший этап в комплексе лечебных мероприятий [10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 31]. Первичная или промежуточная циторедук-

тивная операция должна выполняться в максимальном объеме, при этом размеры остаточной опухоли по возможности должны достигать менее 1 см [18, 63]. Лапаротомия позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, получить материал для верификации гистологического диагноза, уточняет распространенность процесса и, самое главное, позволяет удалить целиком или значительную часть опухолевых тканей [10, 11, 12].

При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считается экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника. Удаление последнего обусловлено его частым метастатическим поражением (60–80%), причем в 16% случаев метастазы выявляются только при гистологическом исследовании. При этом у значительной части больных наряду с тотальной гистерэктомией и оментэктомией производится резекция пораженных отделов тонкой или толстой кишки, аппендэктомия, спленэктомия, подвздошная или параортальная лимфаденэктомия, резекция мочевого пузыря и мочеточников [10, 11, 12, 27, 31, 40, 60, 93].

Клинические исследования доказали, что частоту негативных находок при ревизионной лапаротомии после химиотерапии предопределяет наибольший диаметр оставшейся после операции опухоли [11, 12, 49]. Ретроспективный анализ влияния величины резидуальной опухоли на выживаемость отдельно для больных III и IV стадии рака яичника, проведенный на основании большого числа исследований, показал, что выживаемость больных при этих стадиях зависит от величины резидуальной опухоли [16, 37, 39, 65, 101]. Если размер остаточной опухоли не превышает 0,5 см, то средняя продолжительность жизни достигает 40 месяцев, при размерах до 1,5 см – 18 месяцев, а в группе больных с опухолью более 1,5 см при наличии метастазов – всего 6 месяцев [11, 12, 14, 66, 79].

Совещание экспертов в 1993 г. признало оптимальным хирургическое лечение при достижении величины резидуальной опухоли 1–2 см в диаметре [36]. Выраженная вариабельность результатов лечения у больных одной стадии после оптимальной циторедукции зависит от ряда других факторов: возраста, общего состояния, резистентности к химиотерапии – и требует индивидуального подхода к выбору объема операции с учетом всех этих факторов [16, 37].

Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения рака яичников [2, 3, 16, 18, 20, 27, 32]. При поздних ста-

диях рака яичников химиотерапия может применяться самостоятельно. У целого ряда больных она становится главным методом лечения, способным задержать развитие опухоли [2, 76]. По данным литературы, около 30% больных получают терапию только цитостатиками [9, 21, 22, 41, 45, 50, 55, 82, 84]. Системная лекарственная терапия уже является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток с раком яичников [18, 20, 23, 24].

В современных клинических условиях апробируется множество новых препаратов, изучается эффективность их комбинации с другими методами лечебного воздействия на опухоль при раке яичников. Для повышения эффективности проводимого лечения необходимо учитывать различия в кинетических форм в одной опухоли, в связи с чем основным принципом химиотерапии сегодня является комбинированное применение препаратов различного механизма действия [1, 6, 10, 24, 72, 80, 85]. Не вызывает сомнений, что только рациональное сочетание химиопрепаратов нескольких фармакологических групп может обеспечить повышение таких показателей, как выживаемость больных РЯ, продолжительность безрецидивного периода и периода стабилизации процесса [68, 78, 83, 86, 102].

Однако нельзя не отметить существование и другой точки зрения на данную проблему. Если опухоль более чувствительна к какому-то одному компоненту комбинации, например, платиновому производному, то остальные препараты делают лечение более токсичным из-за суммирования побочных эффектов, что приводит к снижению дозы активного компонента. На это указывают результаты нескольких сравнительных исследований, в которых монорежимы производных платины не уступали комбинациям цитостатиков, обладая в большинстве случаев лучшей переносимостью, хотя и не обеспечивали более высокие результаты лечения [23, 24, 42, 47, 59, 61, 81, 99]. Однако окончательный вывод в пользу монорежимов в этих исследованиях не позволяют сделать различия в дозовой интенсивности введения отдельных препаратов.

Особое место сегодня в лечении рака яичников принадлежит препаратам платины и таксанам [44, 75, 77, 86, 91, 98, 100, 101], стандартными схемами химиотерапии при раке яичников по-прежнему являются комбинации цитостатиков [6, 18, 20, 23, 24].

До середины 90-х годов в США, ряде стран Европы и в России перспективным при раке яичников считалась схема CAP.

Первое время результаты действительно были обнадеживающими: у 20–24% больных распространенным раком яичников удалось добиться полной регрессии опухоли, а длительность безрецидивного периода увеличилась в среднем с 12,5 до 18,2 мес. [5, 13, 25, 34, 35, 51, 52, 53, 70, 82, 88, 89, 97, 98]. Однако по мере накопления данных и более широкого применения этого сочетания в качестве препаратов первой линии стало выявляться все больше пациенток с устойчивыми формами опухоли, а также возросло число больных с рецидивами опухоли, резистентными к полихимиотерапии [56, 73, 78, 87, 90, 92, 94].

С внедрением в клиническую практику таксанов, в частности, таксола и таксотера, которые оказались весьма активными при раке яичников, было проведено большое количество рандомизированных исследований по изучению эффективности таксола и препаратов платины (цисплатин, карбоплатин). Было доказано преимущество схемы «таксол + цисплатин» перед «цисплатин + циклофосфан» по показателям общей эффективности (73 и 60% соответственно), полным ремиссиям (51 и 31%), медиане безрецидивной выживаемости (18 и 13 мес.), медиане выживаемости (38 и 24 мес. соответственно) [1, 7, 8, 74, 96]. Вместе с тем в последнее время все чаще встречаются сведения о значительном числе пациенток с признаками прогрессирования рака яичников, терапия препаратами платины и таксола у которых оказалась неэффективна [4, 26, 30, 46, 56, 62, 64, 69, 86].

Реальные пути преодоления этой «устойчивости» и тактика последующей терапии являются предметами дискуссии. В литературе имеются сообщения как о применении препаратов-модуляторов лекарственной устойчивости, разработанных на основе генной инженерии [33, 38, 57, 64, 78], так и о монотерапии высокими дозами таксола с иными режимами введения [29, 54, 71]. Большие надежды возлагаются на ряд лекарств, активных в отношении цисплатин-резистентных и паклитаксел-резистентных опухолей, таких как доцетаксел, топотекан, гемзар, навельбин, иринотекан (кампто) [5, 19, 28, 44, 48, 67, 77, 98].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что развитие сочетания хирургического и химиотерапевтического лечения рака яичников в конце прошлого – начале нынешнего века имеет явную тенденцию к интенсификации воздействий [16]. Тем не менее нельзя не учитывать то важное обстоятельство, что в настоящее время не все больные имеют возможность приобретения дорогостоящих цитостатических лекар-

ственных препаратов. В связи с этим остро стоит проблема новых подходов в терапии больных распространенным РЯ.

Список литературы

1. Борисов В.И. Современные достижения и некоторые спорные вопросы химиотерапии рака яичников // Рус. мед. журн. – 2001. – Т.9, №22. – С. 1022–1023.
2. Бохман Я.В. Руководство онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 463 с.
3. Верморкен Я. Эпителиальный рак яичников: состояние проблемы // Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей: материалы второй ежегодной конференции. – М., 1998. – С. 85–88.
4. Горбачева Л.Б. О некоторых современных факторах лекарственной устойчивости к химиотерапии у больных раком яичников / Л.Б. Горбачева, А.Г. Блюменберг // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников: Сб. ст. / под ред. В.А. Горбуновой. – М., 2001. – С. 138–144.
5. Горбунова В.А. Клиническое применение отечественного препарата цисплатина // Препараты для лечения злокачественных опухолей и лейкозов: Сб. науч. тр. – М., 1991. – С. 94–99.
6. Горбунова В.А. Лекарственное лечение рака яичников: стандарты и перспективы // Соврем. онкология. – 2000. – Т.2, №4. – С. 108–112.
7. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к рациональному лечению рака яичников: Сб. ст. / под ред. В.А. Горбуновой. – М., 2001. – С. 92–115.
8. Горбунова В.А. Химиотерапия рака яичников // Рус. мед. журн. – 2001. – Т.9, №22. – С. 974–977.
9. Горбунова В.В. Индивидуализация специализированного лучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки: дис. ... канд. мед. наук – М., 1996. – 123 с.
10. Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников // Соврем. онкология. – 2000. – Т.2, №2. – С. 51–55.
11. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практ. онкология. – 2000. №4. – С. 19–24.
12. Жордания К.И. Циторедуктивные операции при раке яичников // IV Ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 2000. – С. 92–94.
13. Кононов В.Е. Комплексное лечение больных раком яичников // Актуальные вопросы медицинской радиологии: Сб. материалов межрегион. конф. – Челябинск, 1997. – С. 42–43.
14. Кузнецов В.В. Возможности хирургического метода в комбинированном лечении рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. – М., 2001. – С. 66–76.
15. Кулинич С.И. Опухоли яичников: эпидемиология, диагностика, лечение // Гинекология. – 1999. – Т.1, №3. – С. 1–7.
16. Лившиц М.А. Эволюция химио-хирургического лечения распространенного рака яичников // Юбилейный сборник научных работ онкологического диспансера. – СПб., 1996. – С. 201–209.
17. Мельников О.Р. Комбинированные и расширенные оперативные вмешательства при распространенных опухолях яичников // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Великий Новгород, 2001. – С. 110–112.
18. Новикова Е.Г., Корнеева И.А., Ронина Е.А. Рецидивы рака яичников: стратегия удлинения интервала, свободного от платиновых производных, с помощью нового режима введения топотекана // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 4. – С. 61–65.

19. Орел Н.Ф. Новые препараты и режимы в лечении рака яичников // IV ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 2000. – С. 98–100.
20. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников / И.А. Покатаев, М.Б. Стенина, Л.В. Чития и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 2 – С. 34–39.
21. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 1996. – 223 с.
22. Справочник по онкологии / под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. – М., 1996. – 624 с.
23. Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы // Практик. онкология. – 2000. – №4. – С. 25–30.
24. Стенина М.Б. Химиотерапия диссеминированного рака яичников // IV Ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 2000. – С. 95–97.
25. Сущикина М.А. Современные средства планирования лучевой терапии // IV Всероссийский съезд онкологов: Сб. тез. докл. – Ростов н/Д., 1995. – С. 225–227.
26. Сыченкова Н.И. Индивидуализированная химиотерапия рака яичников с использованием клеточных культур / Н.И. Сыченкова, А.И. Колесникова // Сборник трудов научно-практической конференции, посвященной 60-летию онкологической службы Челябинской области. – Челябинск, 1998. – С. 126–127.
27. Тюляндин С.А. Рак яичников. – М., 1996. – 64 с.
28. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. Рак яичников. – 2000. – №4. – С. 32–37.
29. Фенелли Д. Влияние таксола у резистентных к таксолу больных с раком яичников // Сборник тезисов докладов 31-й ежегодной встречи Американского общества клинических онкологов. – Лос-Анджелес, 1995. – С. 8.
30. Харченко В.П. Титова В.А. Интеграция диагностического процесса в онкогинекологию // Вопр. онкологии. – 1994. – №2. – С. 53–58.
31. Черенков В.Г. Хирургические аспекты лечения злокачественных опухолей яичников // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Великий Новгород, 2001. – С. 117–121.
32. Aapron M. Superior activity of Taxotere over Taxol in vitro // Proc. AACR. – 1992. – Vol. 33. – P. 3086.
33. Aberie H. The Human plakoglobin gene localizes on chromosome 17 q 21 and is subjected to loss of heterozygosity in breast and ovarian cancers // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1995. – P. 6384–6388.
34. Alberts D.S. Improved efficacy of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: preliminary report by the Southwest Oncology Group of phase III randomized trial in stage III and IV suboptimal ovarian cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 8. – P. 151.
35. Alberts D.S. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of phase III randomized trial in stage III and IV ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 10, №5. – P. 706–717.
36. Allen D.G. Advanced epithelial ovarian cancer: 1993 consensus statements / D.G. Allen, J. Baak, D. Belpomme et al. // Ann. Oncol. – 1993. – № 4, Suppl. 4. – P. 83–84.
37. Allen D.G. A metaanalysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary // Eur. J. Gynaec. Oncol. – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 349–356.
38. Auclerc G. The importance of GnRH agonists in the treatment of genital cancer // Reprod. Hum. Horm. – 1995. – №8. – P. 155–121.
39. Berek J.S. Interval debulking of epithelial ovarian cancer: an interim measure // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 675–677.
40. Berek J.S. Ovarian and fallopian tubes // Cancer Treatment – Philadelphia: WB Saunders, 1990. – P. 295–325.
41. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study // Gynecol. Oncol. – 1990. – Vol. 38, №2. – P. 203–209.
42. Bolis G. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15, №5. – P. 1938–1944.
43. Bookman M. Biologic and immunologic therapy of ovarian cancer // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 1992. – №6. – P. 941–965.
44. Bosze P. Advances in gynecologic oncology & the role of the European Societies of Gynaecological Oncology // Eur. J. Gynaec. Oncol. – 1997. – Vol.18, №6. – P. 442–448.
45. Cannistra S.A. Cancer of the ovary // N. Eng. J. Med. – 1993. – Vol.329, №21. – P. 1550–1559.
46. Coeffic D. Phase I / II study of paclitaxel, cisplatin and cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma // Semin. Oncol. – 1996. – №23. – P. 5–8.
47. Colombo N. Randomized trial of paclitaxel and carboplatin vs a control arm of carboplatin or CAP: the third international collaborative ovarian neoplasm study (ICON 3) // Proc. Am.Soc. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.19. – P. 1500.
48. Cuiline S. Salvage chemotherapy in nondysgerminomatous tumors of the ovary //Eur. J. Cancer. Pt. A gen Top. – 1995. – №82. – P. 795–810.
49. Dauplat J. Second look laparotomy in managing epithelial ovarian carcinoma //Cancer. – 1986. – Vol. 57, № 8. – P. 1627–1631.
50. De Palo Estadigye y tratamiento del carcinoma de ovarica // Oncologia. – 1990. Vol.13, №5. – P. 11–45.
51. Delva R. Presentation of dose-intensity from association of carboplatin- cyclophosphamide-etoposide for women after 70 presenting an ovarian cancer // Bull. Cancer. – 1996. – Vol. 83. – P. 63–69.
52. Ehrlich C., Einhorn L., Stehman F. et al. University experience of Cisplatinum use in ovarian cancer treatment // Clin. Obstet. & Gynec. – 1993. – Vol.10.
53. Eisenhauer E.A. Carboplatin therapy for recurrent ovarian carcinoma: National Cancer Institute of Canada experience and a review of the literature // Carboplatin (JM-8): Current Perspectives and Future Directions. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990. – P. 133–140.
54. Eisenhauer E.A. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12, №12. – P. 2654–2666.
55. Eschwege F. La therapie conformationnelle: les arguments contre //Cancer. Radiother. – 1998. – № 2. – P. 81.
56. Fajac A. Cisplatin-induced apoptosis and p53 gene status in a cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell line // Int. J. Cancer. – 1996. – Vol. 68. – P. 67–74.
57. Fuks Z. The rationale for curative radiotherapy for ovarian carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1975. – №1. – P. 21–32.
58. Goldie J.H. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate // Cancer Treat Rep. – 1979. – Vol. 63, №11-12. – P. 1727–1733.
59. Gorbounova V. Docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer // Proc. Am. Soc. Clin.Oncol. – 2000. Abstr.1536.
60. Greenlee R.T. Cancer statistics, 2000 //CA Cancer J. Clin. – 2000. – Vol. 51. – P. 7–33.
61. Gruppo Interegional Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomized comparison of cisplatin with cyclophamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer // Lancet. – 1987. – Vol. 2. – P. 353–359.
62. Hoskins W.J. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12, №1. – P. 60–63.

63. Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. – 4th ed. – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 919–922.
64. Hunakova L. Resistance of human multidrug-resistant neoplastic cell lines to paclitaxel-induced-radiosensitization is reduced by the non-immunosuppressive cyclosporine analog SDZ PSC 833 // *J. Trace Elem. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 84–92.
65. Hunter R.W. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166, №2. – P. 504–511.
66. Le T. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 67. – P. 207–214.
67. Lemaire V. Cancer de l'ovaire chez les femmes steriles // *Concour Med.* – 1995. – Vol. 117, №28. – P. 2158.
68. Levin L. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85, №21. – P. 1732–1742.
69. Lusinchi A. Abdominoperitoneal resection combined with pre- and postoperative radiation therapy in the treatment of low-lying rectal carcinoma // *Villejuif Cedex.* – 1996. – P. 59–65.
70. Markman M. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9, №3. – P. 389–393.
71. Markman M. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10, № 9. – P. 1485–1491.
72. McGuire W. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1–6.
73. McGuire W.P. A phase III trial comparing cisplatin/cytosine & cisplatin/taxol in advanced ovarian cancer // *Proc. Am.Soc.Clin.Oncol.* – 1993. – Vol. 12. – P. 255.
74. McGuire W.P. A phase III trial of dose intens vs. standard dose cisplatin and cytosine in advanced ovarian cancer // *Hroc. FSCO.* – 1992. – Vol. 11. – P. 226.
75. McGuire W.P. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 111, №4. – P. 273–279.
76. Meyer R.M. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9, №2. – P. 339–347.
77. Michel G. Place du traitement conservateur dans les tumeurs ovariennes malignes et a la limite de la malignite // *Reprod. Hum. Horm.* – 1995. – Vol. 8. – P. 461–466.
78. Moretto P. Nuclear microanalysis of platinum and trace elements in cisplatin-resistant human ovarian adenocarcinoma cells // *Nucl. Inst. Meth.* – 1995. Vol. 104. P. 370–376.
79. Morrow C.P. Surgery for ovarian neoplasia // *Cynecologic cancer surgery /Ed. by C.P. Morrow, J.P. Curtin.* – New York: Churchill Livingstone, 1996. – P. 627–716.
80. Markman M. Second-line treatment of ovarian cancer // *The Oncologist.* – 2000. – Vol. 5. – P. 26–35.
81. Neijt J.P. Treatment of advanced epithelial ovarian cancer, in Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM (eds): *Textbook of Gynecologic.* London, WB Saunders. – 1991. – P. 176–190.
82. Ojeda B. 10 Year follow up of chemotherapy and surgery on the second laparotomy in advanced ovarian cancer // *Med. Clin. (Barc).* – 1995. – Vol. 104, №5. – P. 165–169.
83. Oxford textbook of oncology /Ed. by M. Peckham, H.M. Pinedo, U. Veronesi // *Gynecological malignancy.* – 1995. – Vol. 2. – P. 1293–1308.
84. Ovarian cancer: Current status and future direction / R.F. Ozols // *Progress in anticancer chemotherapy / Ed. by D. Khayat, G. Hortobag.* – 2000. – P. 135–144.
85. Paikin D. Global Cancer Statistics // *CA Cancer J. Clin.* – 1999. – Vol. 49. – P. 33–64.
86. Parkin D. Cancer Incidence In Five Continents // Vol. VII, Sci. Publ. 143. – Lyon, 1997.
87. Piver M.S. Cisplatin – based chemotherapy for stage III ovarian adenocarcinoma: A preliminary report // *Gynecol. Oncol.* – 1990. – Vol. 39, № 3. – P. 249–252.
88. Reed E. High-dose carboplatin and recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced-stage recurrent ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11, № 11. – P. 2118–2126.
89. Reinfuss M. Napromienianie cherych na raka jajnika technika «Werdrujacych paskow» wsterna ocean tolerancji I shutecznosci // *Nowotwory.* – 1989. – Vol. 39, № 1. – P. 53–59.
90. Rogo K. Disgerminoma of the ovary treatment results in Northern Sweden // *Eur. J. Gynaec. Oncol.* – 1990. – Vol. 11, №1. – P. 43–49.
91. Rosen G.F. Hexamethylmelamine in ovarian cancer after failure of cisplatin-based multiple-agent chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 1987. – Vol. 27, №2. – P. 173–179.
92. Rowinsky E.K. Taxol: the first of the taxens, an important new class of antitumor agents // *Semin. Oncol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 646–662.
93. Rubin S.C. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 1991. – Vol. 42, №2. – P. 137–141.
94. Seifer D.B. Outcome of primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian carcinoma // *Cleveland Clin. F. Med.* – 1989. – Vol. 55, №6. – P. 555–560.
95. Seymour M.T. Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer: a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease // *Br. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 69, №1. – P. 191–195.
96. Skipper H.E. Adjuvant chemotherapy // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41. – P. 936–940.
97. Stuart G. Updated analysis shows highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NCOVA, NC 1C CTG and Scottish Intergroup Trial. // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 17. – P. 361a (abstr. 1394).
98. Swenerton K. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 10, №5. – P. 718–726.
99. Terret C. New anticancer drugs // *Rev. Prat. Med. Gen.* – 1996. – № 10. – P. 15–21.
100. The ICON Collaborators. ICON-2: Randomized trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP in women with ovarian cancer // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1571–1576.
101. Trimble E.L. Options for primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer: taxanes // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 55, №3. – Pt. 2. – P. 114–121.
102. Walton L. Intraperitoneal radioactive phosphate in early ovarian carcinoma: Ann analysis of complications // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 20, № 5. – P. 939–944.
103. Young R.C. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322, №15. – P. 1021–1027.

Рецензенты:

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования», г. Челябинск;

Важенин А.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ЧГМА, г. Челябинск.