

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Проф. А. А. МИХАНОВСКИЙ, проф. Е. Н. СУХИНА

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева
Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков*

Предложена оптимизированная схема неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных распространенным раком яичников III–IV стадий. Показана эффективность ее использования в схеме комбинированного лечения больных по сравнению с традиционным методом. Полученные результаты показывают, что данный метод способствует снижению частоты рецидивирования опухоли и увеличению периода ремиссии в первые два года после лечения.

Ключевые слова: рак яичников, комбинированное лечение, неоадьювантная химиотерапия.

На протяжении последних двух десятилетий во всем мире отмечается рост заболеваемости раком яичников (РЯ). В настоящее время РЯ в Украине составляет 17 случаев на 100 000 женского населения, занимает третье место среди онкогинекологической заболеваемости и является основной причиной смерти онкологических больных. Только в течение 2011 г. в нашей стране был зарегистрирован 4071 новый случай, 14,2% — с IV стадией процесса. Из заболевших в 2010 г. 30,4% больных не прожили и года [1]. Всего за последние десять лет в Украине отмечен прирост заболеваемости на 8,5% [5, 6]. Подобные данные приводят национальные канцер-регистры США и стран Европы, российские авторы [2–4].

Стадия распространения злокачественной опухоли является главным прогностическим фактором. Пятилетняя выживаемость больных на ранних стадиях (IA и IB) с высоко- и умеренно-дифференцированными формами РЯ превышает 90%. Уровень пятилетней выживаемости больных РЯ I и IIA стадии, но с прогностически неблагоприятными факторами, снижается до 40% [7–9]. Пятилетняя выживаемость больных РЯ III стадии варьирует от 15 до 20%, а при IV стадии снижается до 5% и меньше [10–12].

Гистологический тип опухоли и ее дифференцировка при распространенном РЯ не имеют большого прогностического значения в отличие от ранних стадий заболевания [13, 14], хотя некоторые клиницисты отмечают худший прогноз при светлоклеточной и муцинозной карциномах яичников [8, 15, 16]. Возраст больных, особенно при распространенном РЯ, тоже имеет прогностическое значение. Медиана выживаемости больных РЯ младше 65 лет на два года больше, чем у пациенток старше этого возраста [17, 18].

Основным методом лечения РЯ является комбинированный — оперативное вмешательство и химиотерапия. Большинство специалистов считает,

что независимо от стадии заболевания лечение РЯ необходимо начинать с выполнения операции, основная цель которой — тщательная ревизия брюшной полости для определения стадии заболевания и максимального удаления опухолевых тканей [19–21]. Согласно Международному консенсусу по РЯ (1998) циторедуктивная операция считается оптимальной при размере резидуальной опухоли менее 1 см [22], субоптимальной — при размере остаточной опухоли 1–2 см, а при диаметре больше 2 см — неоптимальной [8, 23]. Необходимо отметить, что первичная циторедуктивная операция возможна далеко не во всех случаях, разные ученые приводят данные об удельном весе таких вмешательств в 40–90% случаев распространенного РЯ [5, 24, 25].

Целесообразность циторедуктивных операций объясняется более эффективной последующей химиотерапией, нормализацией показателей иммунной системы и удалением фенотипно резистентных опухолевых клеток [26, 27]. Циторедуктивная операция при распространенных формах РЯ включает экстирпацию матки с придатками, оментэктомию, удаление перитонеальных опухолевых масс и пораженных неопластическим процессом органов [19, 28, 29]. Ряд ученых считает, что комбинированные операции с максимальным удалением опухоли являются адекватным выбором у больных с распространенным РЯ [19, 30–32].

Химиотерапия обязательна при комбинированном или комплексном лечении РЯ [5, 24, 33]. На сегодняшний день оптимальными схемами эффективной химиотерапии РЯ как при впервые выявленной, так и при рецидивной опухоли признаны комбинации на основе препаратов платины (карбоплатин, цисплатин) и таксанов (паклитаксел, доцетаксел, таксол и др.) [6, 24, 34–36].

Схема химиотерапии препаратами платины и циклофосфаном, применявшаяся ранее, недостаточно эффективна [37]. Замена циклофосфана на

паклитаксел в стандартной комбинации с цисплатином значительно улучшила непосредственные и отдаленные результаты лечения больных диссеминированным РЯ: увеличились частота объективных эффектов — с 66 до 77%, длительность безрецидивного периода — с 12,0 до 16,6 мес, средняя продолжительность жизни — с 25 до 35 мес [37].

Существует мнение, что проведение на первом этапе лечения неoadъювантной химиотерапией (НХТ) у больных с распространенным РЯ позволяет улучшить резектабельность опухолей, повысить частоту выполнения оптимальных циторедуктивных операций. Объективный эффект НХТ при РЯ достигает 71,6% [11, 38].

Между тем, в другом исследовании было установлено, что у пациенток, которые перенесли оптимальную циторедуктивную операцию и получили НХТ или адъювантную химиотерапию, не обнаружено отличий в длительности безрецидивного периода и выживаемости, хотя в группе больных, принимавших НХТ, достоверно чаще диагностировались распространенные формы РЯ [39].

Однако все клиницисты единодушны в том, что лечение распространенных форм РЯ должно быть оптимальным, допустимо индивидуальным, адекватным особенностям опухоли и организма конкретной пациентки. Одним из направлений повышения эффективности комплексного лечения является разработка новых режимов химиотерапии и усовершенствование методик применения химиопрепаратов. В настоящее время РЯ рассматривается ведущими онкогинекологами как хроническая болезнь, лечение которой длительное и индивидуализированное. Это вынуждает исследователей выходить за пределы традиционных представлений и искать неординарные подходы к решению проблемы для повышения эффективности лечения.

Цель исследования — оптимизация схемы НХТ в комбинированном лечении больных РЯ.

Для сравнения эффективности использования НХТ в схеме комбинированного лечения больных РЯ III ($T_{3c}N_xM_0$) — IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадии заболевания и традиционного метода комбинированного лечения пациентки были распределены на три группы.

Первая группа (исследуемая) — 29 больных, отобранных рандомизированно, которые получали до циторедуктивной операции 1–2 цикла НХТ. Пациенток распределены по стадиям процесса таким образом: III ($T_{3c}N_xM_0$) — 23; IV ($T_{3c}N_xM_1$) — 6. Медиана возраста составила 50,0 года. У 100% больных по данным гистологического исследования были выявлены злокачественные эпителиальные опухоли.

Вторая группа (исследуемая) — 54 пациентки, отобранных рандомизированно, которые прошли перед циторедуктивной операцией 3–4 цикла НХТ. Пациенток распределены по стадиям: III ($T_{3c}N_xM_0$) — 28; IV ($T_{3c}N_xM_1$) — 26. Медиана возраста составила 54,0 года. У 100% больных по

данным гистологического исследования были выявлены злокачественные эпителиальные опухоли.

Третья группа (контрольная) — 34 пациентки, которых лечили традиционным методом: оперативное вмешательство с дальнейшим проведением адъювантной химиотерапии. У 31 больной диагностирована III ($T_{3c}N_xM_0$) стадия, у 3 — IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадия. Медиана возраста составила 52,4 года. Злокачественные эпителиальные опухоли выявлены в 94,1% случаев по данным гистологического исследования.

Критериями оценки эффективности применения НХТ у больных РЯ были: медиана и средний показатель безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания и гистологической формы опухоли, безрецидивная выживаемость по годам в интервале наблюдений за больными 60 мес, частота и сроки появления рецидивов.

Возраст обследованных пациенток варьировал в диапазоне 25–79 лет. Больных младше 30 лет было 3,4%, старше 70 лет — 8,5%. Средний возраст составил $50,90 \pm 13,95$ года. Медиана возраста — 54,1 года.

Распределение больных РЯ по возрасту в группах было приблизительно одинаковым, хотя в первой группе количество больных в возрасте от 61 до 70 лет было меньше, чем во второй и третьей (17,3; 33,4 и 32,3% соответственно), ввиду преобладания числа пациенток в возрасте до 40 лет (17,2; 3,7 и 11,7% соответственно).

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания показало, что во второй группе количество больных с IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадией было в 2,3 раза больше, чем в первой, и в 5,5 раза больше, чем в контрольной (20,7; 48,1 и 8,8% соответственно). Это свидетельствует о том, что во второй группе было значительно больше пациенток с запущенными формами заболевания и, следовательно, с менее благоприятным прогнозом лечения.

Распределение больных РЯ в зависимости от гистологической структуры опухоли свидетельствует о том, что во всех группах преобладали пациентки со злокачественными эпителиальными опухолями яичников — серозно-папиллярной и недифференцированной аденокарциномами (62,1; 75,9; 64,7% и 27,6; 16,7; 11,8% соответственно), что соответствует данным литературы. При этом во второй группе больных с серозно-папиллярной аденокарциномой РЯ было более чем на 10% больше по сравнению с первой и третьей, хотя известно, что эта гистологическая форма заболевания менее чувствительна к химиотерапии.

Распределение больных РЯ по клиническим факторам, которые характеризуют особенности первичной опухоли, показало, что почти все больные имели менее благоприятный прогноз лечения: у них отмечались поражение сальника и асцит, а у 29,9% пациенток — отдаленные метастазы.

Лечение больных РЯ первой и второй групп было комбинированным и включало хирургическое

вмешательство, проведение НХТ и адъювантной химиотерапии; контрольной — хирургическое вмешательство и адъювантную химиотерапию.

Распределение больных РЯ в зависимости от радикальности хирургического вмешательства показало, что во всех группах преобладали пациентки, которым была проведена циторедуктивная операция (82,8; 100,0; 73,5% соответственно). Оптимальный объем выполнения только у 5 (17,2%) из 29 больных в первой группе, 9 (26,5%) из 34 пациенток — в третьей. Больных, оперированных радикально, во второй группе не было, что еще раз свидетельствует о степени распространенности РЯ.

Предоперационная химиотерапия была проведена 83 пациенткам с III (T_{3c}N_xM₀) — IV (T_{3c}N_xM₁) стадией РЯ, из которых только 5 (6,0%) с III (T_{3c}N_xM₀) стадией удалось выполнить операцию в оптимальном объеме, а 72 (94,0%) — в циторедуктивном. Повышение показателя выполнения операций в максимально возможном радикальном объеме при III (T_{3c}N_xM₀) стадии пациенткам группы контроля по сравнению с первой и второй группами объясняется тем, что поражение тканей малого таза было ограниченным.

Анализ распределения хирургических вмешательств у больных РЯ, которым были проведены циторедуктивные операции, показал, что количество операций в объеме экстирпации матки с придатками и резекцией или экстирпацией большого сальника у больных первой группы было в 3 раза, а второй группы — в 2,3 раза больше, чем у пациенток контрольной группы (12,5; 9,3 и 4,0% соответственно). Чаще всего больным всех групп выполняли надвлагалищную ампутацию матки с придатками и резекцию или экстирпацию большого сальника (54,2; 68,5 и 56,0% соответственно). Наименьший объем хирургических вмешательств — удаление опухолей придатков и резекция или экстирпация большого сальника — превалировал у 36,0% больных РЯ контрольной группы с III (T_{3c}N_xM₀) стадией заболевания. Наилучший показатель был у больных второй группы, где применялись 3–4-й циклы НХТ, что способствовало увеличению резектабельности опухоли и позволило выполнять хирургическое вмешательство в большем объеме.

Несмотря на то что применение предоперационного цикла химиотерапии повышало резектабельность опухоли, а в некоторых случаях даже способствовало выполнению операций в оптимальном объеме, последнее не всегда приводило к полному ее удалению и масса остаточной опухоли была достаточно большой.

Основными критериями оценки эффективности использования НХТ в схеме противоопухолевой терапии у больных РЯ с III (T_{3c}N_xM₀) — IV (T_{3c}N_xM₁) стадией были определены: медиана периода ремиссии, его средняя длительность при 5-летнем сроке наблюдения, частота и сроки возобновления заболевания.

В первой группе больных РЯ III (T_{3c}N_xM₀) стадии при 5-летнем сроке наблюдения отмечено возобновление болезни у 18 (78,3%) из 23 больных. Во второй группе рецидивы заболевания имели место у 19 (67,9%) из 28 пациенток, тогда как в контрольной группе — у 18 (58,1%) из 31. При этом обращает на себя внимание тот факт, что в течение первых 6 мес у больных, получавших НХТ, пролонгация процесса на фоне проведения адъювантной химиотерапии отмечена в 22,2 и 10,4% случаев, а в контроле — в 33,3% (p < 0,001). В течение первых 18 мес количество больных с рецидивом заболевания составило 8 (55,5%) из 18 в первой группе и 13 (68,4%) из 19 во второй, тогда как в контроле — 14 (77,8%) из 18 (p < 0,05) (рис. 1).

При сроке наблюдения два года в первой группе больных РЯ III (T_{3c}N₀₋₁M₀) стадии количество рецидивов составило 14 (77,8%), во второй — 19 (100,0%), в контрольной — 15 (83,4%) от общего числа рецидивов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что проведение НХТ способствует снижению частоты рецидивирования опухоли и увеличению периода ремиссии в первые два года по сравнению с больными, которые получали хирургическое вмешательство на первом этапе, но при наблюдении до 60 мес разница между первой и контрольной группой нивелируется.

Анализ характера рецидивов и метастазов показал, что наиболее часто прогрессирование опухолевого процесса у больных РЯ III (T_{3c}N_xM₀) — IV (T_{3c}N_xM₁) стадий независимо от схемы противоопухолевой терапии отмечалось в зоне малого таза (у 38 (48,1%) пациенток) и его генерализация по брюшной полости (40,0%), хотя были выявлены некоторые расхождения. Если в первой группе было больше больных с генерализацией заболевания по брюшной полости (в 50,0% случаев), то во второй и контрольной — прогрессирование опухолевого процесса в зоне малого таза (в 51,4 и 55,0% случаев).

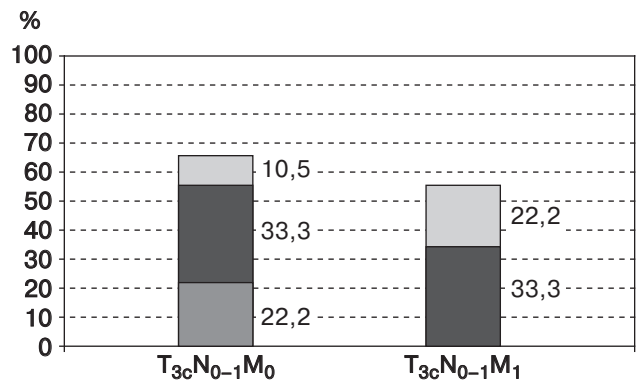


Рис. 1. Частота случаев пролонгации опухолевого процесса в зависимости от вида терапии в сравниваемых группах в течение первых 6 мес: □ — с 3–4 циклами НХТ; ■ — без НХТ; ▒ — с 1–2 циклами НХТ

Анализ безрецидивной выживаемости больных с циторедуктивным объемом хирургических вмешательств в зависимости от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли показал, что в первой группе больных с III ($T_{3c}N_xM_0$) стадией РЯ средняя безрецидивная выживаемость составила 24,3 мес, что превысило таковую в контроле на 8,5 мес, с IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадией — 16,8 мес, что больше, чем в контрольной группе, на 4,5 мес. Во второй группе больных с III ($T_{3c}N_xM_0$) стадией заболевания средняя безрецидивная выживаемость составила 13,9 мес, что ниже по сравнению с контролем, где этот показатель составил 15,8 мес, с IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадией — 12,7 мес, что существенно не отличается от группы контроля (12,3 мес). Полученные данные представлены графически на рис. 2–5.

При аналогичном анализе больных РЯ IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадии было установлено следующее: в первой группе отмечено возобновление болезни у 4 (66,7%) из 6 пациенток; во второй группе — у 18 (69,2%) из 26, тогда как в контрольной группе — у 2 (66,7%) из 3. В течение первых 6 мес пролонгация заболевания на фоне проведения НХТ была отмечена лишь в 22,2% случаев у пациенток второй группы, а в контроле — в 33,3%. В первой группе у всех больных наблюдалась ремиссия РЯ. В течение первых 24 мес количество пациенток с рецидивом заболевания составило 4 (100,0%) из 4 и 15 (83,3%) из 18 в первой и второй группах, тогда как в контроле — 2 (66,7%) из 3. Таким образом, проведение НХТ у больных РЯ IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадии способствовало снижению частоты рецидивирования опухоли и увеличению периода ремиссии в первые два года только у больных второй группы.

Результаты анализа выживаемости больных РЯ по годам в группах представлены графически на рис. 6, 7.

Таким образом, результаты проведенного нами анализа свидетельствуют о том, что во второй группе количество больных с IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадией заболевания было в 2,3 раза больше, чем в первой группе, и в 5,5 раза больше, чем в контрольной. Необходимо отметить, что во второй группе было более чем на 10% больше больных РЯ с серозно-папиллярной аденокарциномой по сравнению с первой и третьей, а, как известно, такая гистологическая форма РЯ является менее чувствительной к химиотерапии, поэтому данная группа больных с самого начала была намного сложнее за счет распространенности процесса и наличия неблагоприятных факторов прогнозов лечения.

Количество хирургических вмешательств в объеме экстирпации матки с придатками и резекцией или экстирпацией большого сальника у больных первой группы была в 3 раза больше, а во второй — в 2,3 раза больше, чем у пациенток контрольной группы. Наблюдалось меньше операций, проведенных в минимальном объеме,

т. е. удаление опухолей придатков с резекцией или экстирпацией большого сальника по сравнению с первой и третьей группами больных, свидетельствующее о том, что проведение 3–4 циклов НХТ способствует увеличению объема поражения опухоли, что позволяет выполнять хирургическое вмешательство в большем объеме. Между тем, больных, оперируемых радикально, во второй группе не было, что еще раз говорит о степени распространенности РЯ.

Применение предоперационной химиотерапии достоверно увеличивает объем хирургических вмешательств у больных с III ($T_{3c}N_xM_0$) — IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадиями РЯ. Это способствует снижению частоты рецидивирования опухоли и увеличению периода ремиссии в первые два года по сравнению с больными, которым выполняли хирургическое вмешательство на первом этапе, но при наблюдении до 60 мес разница между первой и контрольной группами нивелируется.

Проведение 3–4 циклов НХТ в схеме комбинированного лечения больных РЯ способствовало регрессии опухоли, достоверно увеличивало среднюю безрецидивную выживаемость при III ($T_{3c}N_xM_0$) стадии заболевания на 7,8 и 0,8 мес, а при IV ($T_{3c}N_xM_1$) — на 3,6 и 2,8 мес соответственно по сравнению с контролем. Это повысило также 3- и 5-летнюю выживаемость больных РЯ III ($T_{3c}N_xM_0$) — IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадий с циторедуктивным объемом хирургических вмешательств на 1–2; 5,1 и 1,1 мес соответственно.

Анализ характера рецидивов и метастазов показал, что наиболее часто прогрессирование опухолевого процесса у больных РЯ III ($T_{3c}N_xM_0$) — IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадий независимо от схемы противоопухолевой терапии отмечалось в области малого таза в 48,1% случаев, а его генерализация по брюшной полости — в 40,0%.

Подытоживая результаты проведенного исследования, можно констатировать, что НХТ способствует переводу запущенных неоперабельных форм РЯ в резектабельные с увеличением объема оптимальных хирургических вмешательств в 2,5 раза и **уменьшением остаточной опухоли по сравнению с контролем.**

Проведение 3–4 циклов НХТ является наиболее эффективным для больных с IV стадией РЯ за счет регрессии опухоли, которая достоверно увеличивает среднюю продолжительность и медиану периода ремиссии, снижая тем самым частоту рецидивирования заболевания в течение первых двух лет.

Учитывая тот факт, что вторая группа пациентов была с наиболее запущенными формами опухоли, отсутствие расхождений показателей средней длительности ремиссии и ее медианы по сравнению с группой контроля, которые были получены во время исследования, является подтверждением эффективности оптимизированной нами схемы комбинированного лечения.

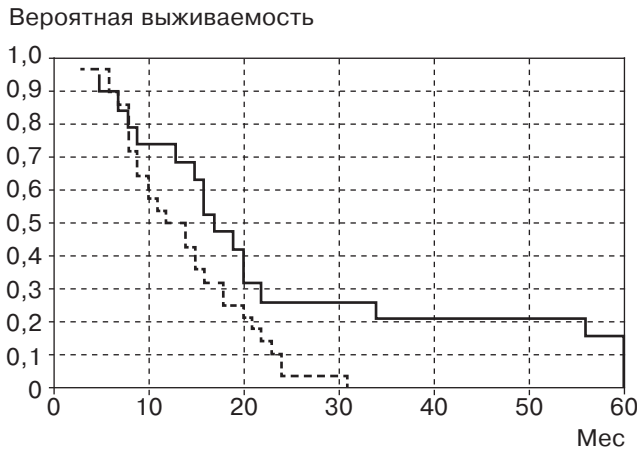


Рис. 2. Выживаемость больных РЯ III ($T_{3c}N_xM_0$) стадии первой и второй групп после циторедуктивных операций: — первая группа; - - - вторая группа

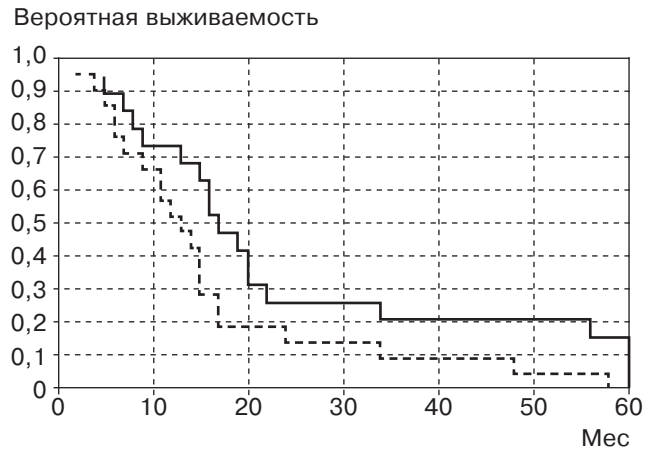


Рис. 3. Выживаемость больных РЯ III ($T_{3c}N_xM_0$) стадии первой и контрольной групп после циторедуктивных операций: — первая группа; - - - контрольная группа



Рис. 4. Выживаемость больных РЯ IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадии первой и второй групп после циторедуктивных операций: — первая группа; - - - вторая группа

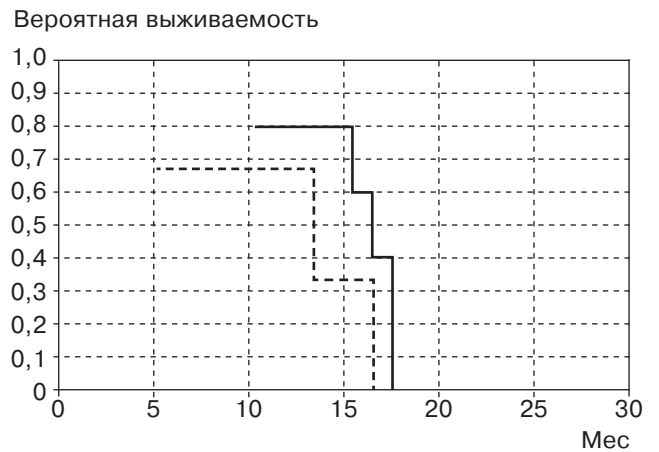


Рис. 5. Выживаемость больных РЯ IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадии первой и контрольной групп после циторедуктивных операций: — первая группа; - - - контрольная группа

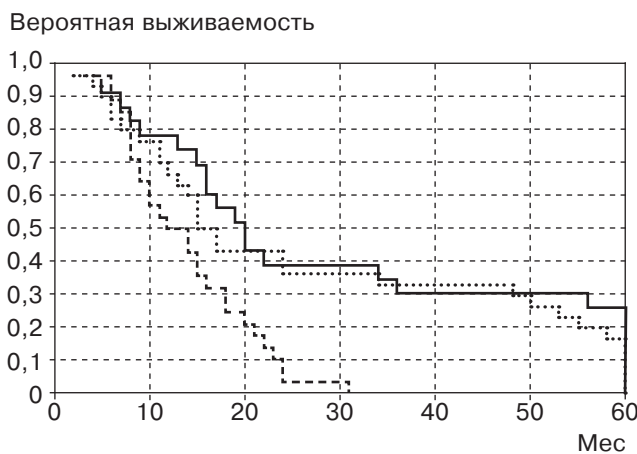


Рис. 6. Общая выживаемость больных РЯ III ($T_{3c}N_xM_0$) стадии первой, второй и контрольной групп ($p = 0,04293$): — первая группа; - - - вторая группа; контрольная группа

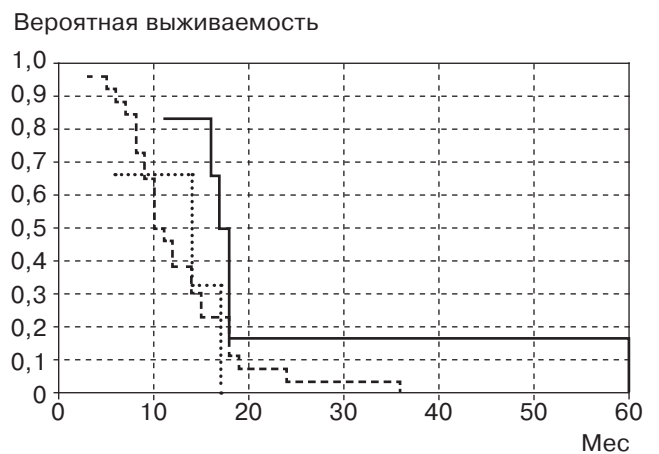


Рис. 7. Общая выживаемость больных РЯ IV ($T_{3c}N_xM_1$) стадии первой, второй и контрольной групп ($p = 0,08987$): — первая группа; - - - вторая группа; контрольная группа

www.imj.kh.ua

Список литературы

1. Федоренко З. П. Бюлетень Національного канцерреєстру України / З. П. Федоренко.— К., 2011.— № 12.— 61 с.
2. Винник Ю. А. Современные взгляды на лечение рака яичников / Ю. А. Винник, М. Ю. Неффа, О. В. Казмирук // Междунар. мед. журн.— 2004.— №1.— С. 127–131.
3. Decreased Fidelity in Replicating CpG Methylation Patterns in Cancer Cells / T. Ushijima, N. Watanabe, K. Shimizu [et al.] // Cancer Research.— 2005.— Vol. 65, № 1.— P. 11–17.
4. The cancer epigenome – components and functional correlates / A. H. Ting, K. M. McGarvey, S. B. Baylin [et al.] // Genes and Development.— 2006.— Vol. 20.— P. 3215–3231.
5. Карташов С. М. Рак яєчника: гормонально-метаболическі фактори патогенезу та шляхи підвищення ефективності лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук; спец. 14.01.07 «Онкологія» / С. М. Карташов; Ін-т експерт. патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького.— К.: б/в, 2003.— 36 с.
6. Сравнительный фармакоэкономический анализ схемы доцетаксела с цисплатином и циклофосфана с цисплатином в первой линии химиотерапии при распространенном раке яичников / В. А. Горбунова, С. В. Хохлова, В. П. Комарова [и др.] // **Вопр. онкологии.**— 2002.— Т. 48, № 6.— С. 695–699.
7. Михановский А. А. Диагностика и лечение рака яичников: метод. указания для студентов и врачей-интернов / А. А. Михановский.— Харьков: ХГМУ, 2004.— 19 с.
8. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман.— СПб.— 2002.— 542 с.
9. Воробйова Л. І. Стан онкогінекологічної допомоги та вплив на демографічну ситуацію в Україні / Л. І. Воробйова, З. П. Федоренко // **Здоровье женщины.**— 2009.— № 7 (43), ч. 2.— С. 4–7.
10. Бесова Н. С. Принципы лечения распространенного рака яичников / Н. С. Бесова, С. В. Хохлова // **Вместе против рака. Врачам всех специальностей.**— 2006.— № 1.— С. 23–24.
11. Свінціцький В. С. Вплив неoad'ювантної хіміотерапії на результати проміжних циторедуктивних операцій у хворих на злоякісні пухлини яєчника / В. С. Свінціцький // **Онкологія.**— 2007.— Т. 9, № 3.— С. 122–128.
12. Хохлова С. В. Новые тенденции в лечении распространенного рака яичников / С. В. Хохлова // **Опухоли женской репродуктивной системы.**— 2008.— № 4.— С. 64–72.
13. Ближайшие и отдаленные результаты комбинированных операций при раке яичников IV стадии / А. И. Мелько, Е. Ф. Кира, Л. А. Ашрафян [и др.] // **Акушерство и гинекология.**— 2007.— № 6.— С. 36–38.
14. Каирбаева М. Ж. Анализ результатов комбинированного лечения больных распространенным раком яичников / М. Ж. Каирбаева // **Сибирский онколог. журн.**— 2009.— № 4 (34).— С. 71–74.
15. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности мета-стазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров.— СПб.: Фолиант, 2004.— 336 с.
16. Клиническая характеристика светлоклеточного рака яичников / М. Д. Ахмедова, В. В. Баринов, М. А. Шабанов [и др.] // **Опухоли женской репродуктивной системы.**— 2008.— № 2.— С. 55–59.
17. Блюмберг А. Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук; спец. 14.01.14 «Онкология» / А. Г. Блюмберг.— М., 2002.— 48 с.
18. Inherited Determinants of Ovarian Cancer Survival / E. L. Goode, M. J. Maurer, T. A. Sellers [et al.] // **Clin. Cancer Res.**— 2010.— Vol. 16, № 3.— P. 995–1007.
19. Свінціцький В. С. Комбіновані хірургічні втручання у хворих на злоякісні пухлини яєчника / В. С. Свінціцький // **Онкологія.**— 2008.— Т. 10, № 1.— С. 186–189.
20. Aggressive and complex surgery for advanced ovarian cancer: An economic analysis / G. D. Aletti, K. C. Podratz, J. P. Moriarty [et al.] // **Gynecol. Oncology.**— 2009.— Vol. 112.— P. 16–21.
21. Ovarian cancer screening: recommendations for clinical practice / M. L. Amram-Benamran, S. Cochet, P. Petignat, A. P. Sappino // **Rev. Med. Suisse.**— 2010.— Vol. 6, № 250.— P. 1062–1068.
22. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements / J. S. Berek, K. Bertelsen, A. Du Bois [et al.] // **Ann. Oncol.**— 1999.— Vol. 10, № 1.— P. 87–92.
23. Використання діагностичних можливостей УЗД та МРТ у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчників / Ю. О. Винник, М. Ю. Неффа, О. В. Казмирук, І. В. Пирогова // **Укр. радіол. журн.**— 2004.— Т. II, вип. 4.— С. 367–370.
24. Максимов С. Я. Химиотерапия второй линии рака яичников, возможности препарата таксол / С. Я. Максимов // **Вопр. онкологии.**— 2002.— Т. 48, № 1.— С. 99–101.
25. Оптимизация лечения распространенного рака яичников / Ж. Мартынова, Т. Харитоновна, И. Бокин [и др.] // **Врач.**— 2008.— № 8.— С. 35–36.
26. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R. S. Bristow, R. S. Tomacruz, D. K. Armstrong [et al.] // **J. Clin. Oncol.**— 2002.— Vol. 20.— P. 1248–1259.
27. Cytoreductive Surgery for Epithelial Tumors of the Ovary: Technical Consideration and Outcome / A. K. El-Sayad, F. Ibrahim, A. Younis [et al.] // **J. Egyptian Nat. Cancer Inst.**— 2005.— Vol. 17, № 3.— P. 158–164.
28. Бахидзе Е. В. Значение методов исследований генома для диагностики и терапии рака яєчника / Е. В. Бахидзе, А. В. Малек // **Вопр. онкологии.**— 2005.— Т. 51, № 1.— С. 50–55.
29. Prognostic significance of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with primary diagnosed ovarian cancer / W. J. Janni, F. Hepp, C. Kantenich [et al.] // **Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting.** May 20–23, 2000.— New Orleans, Louisiana.— 2000.— Abstr. 1517.

30. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach / D. S. Chi, C. C. Franklin, D. A. Levine [et al.] // *Gynecol. Oncology*.— 2004.— Vol. 94.— P. 650–654.
31. Can primary optimal cytoreduction be predicted in advanced epithelial ovarian cancer preoperatively? / A. S. Mousavi, M. M. Mazhari, M. M. Guilani [et al.] // *World J. Surg. Oncol.*— 2010.— Vol. 19.— P. 8–11.
32. The addition of upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with IIIC–IV epithelial ovarian cancer / E. L. Eisenhauer, N. R. Abu-Rustum, Y. Sonoda [et al.] // *Gynecol. Oncology*.— 2006.— Vol. 103.— P. 1083–1090.
33. Оптимизация лечения распространенного рака яичников / Ж. Мартынова, Т. Харитонова, И. Бокин [и др.] // *Врач*.— 2008.— № 8.— С. 35–36.
34. Урманчеева А. Таксаны в оптимальной химиотерапии рака яичника / А. Урманчеева // *Врач*.— 2003.— № 10.— С. 47–50.
35. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study / F. C. Muñoz-Casares, S. Rufián, Á. Arjona-Sánchez [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 68, № 1.— P. 267–274.
36. Sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer / M. Pölcher, M. Eckhardt, C. Coch [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.*— 2010.— Vol. 66, № 1.— P. 203–207.
37. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer / S. V. Deo, H. Goyal, N. K. Shukla [et al.] // *Indian J. Cancer*.— 2006.— Vol. 43, № 3.— P. 117–121.
38. Phase II trial of carboplatin and distearoylphosphatidylcholine pegylated liposomal doxorubicin (Lipo-Dox) in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer following front-line with paclitaxel and platinum / Sheng-Mou Hsiao, Chi-An Chen, Ho-Hsiung Lin [et al.] // *Gynecologic Oncology*.— 2009.— Vol. 112.— P. 35–39.
39. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists / S. B. Dewdney, B. J. Rimel, A. J. Reinhart [et al.] // *Gynecol. Oncol.*— 2010.— Vol. 119, № 1.— P. 18–21.

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ З НЕОАД'ЮВАНТНОЮ ХІМІОТЕРАПІЄЮ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

О. А. МІХАНОВСЬКИЙ, О. М. СУХІНА

Запропоновано оптимізовану схему неoad'ювантної хіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на розповсюджений рак яєчників III–IV стадій. Показано ефективність її використання у схемі комбінованого лікування хворих порівняно з традиційним методом. Отримані результати свідчать, що цей метод сприяє зниженню частоти рецидивування пухлини і збільшенню періоду ремісії в перші два роки після лікування.

Ключові слова: рак яєчників, комбіноване лікування, неoad'ювантна хіміотерапія.

ANALYSIS OF THE EFFICACY OF COMBINATION TREATMENT OF OVARIAN CANCER PATIENTS WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

A. A. MIKHANOVSKY, E. N. SUKHINA

An optimized scheme of neoadjuvant chemotherapy in combination treatment of generalized stage III–IV ovarian cancer was suggested. The efficacy of its application in combination treatment vs. the traditional method was shown. The findings suggest that this method reduces the frequency of tumor recurrence and increases the period of remission in the first two years after the treatment.

Key words: ovarian cancer, combination treatment, neoadjuvant chemotherapy.

Поступила 24.03.2014