анализ эффективности комбинованного лечения больных РАКом ЯиЧНИКоВ с НЕОАДъЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Проф. А.А. Михановский, Е.Н. Сухина

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины»

**Проанализированы результаты комбинированного лечения больных с запущенными формами рака яичников. Обоснована целесообразность использования неоадъювантной химиотерапии с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии.**

*Ключевые слова: рак яичников, комбинированное лечение, неоадъювантная химиотерапия*

На протяжении последних двух десятилетий во всем мире отмечается рост заболеваемости раком яичников (РЯ), который в настоящее время в Украине составляет 17 случаев на 100 000 женского населения. Рак яичников занимает третье место среди онкогинекологической заболеваемости и является основной причиной смерти у онкологических больных. В Украине показатели смертности на 2009 год составили 9,8 на 100 000 население. Лишь в течение 2011 года было зарегистрировано 4071 новых случаев, из них 14,2 % - с IV стадией процесса. Из тех, кто заболел впервые в 2010 году, не прожило и 1 года 30,4 % больных [1].

Подобные данные приводят российские авторы и национальные реестры канцера США и стран Европы [3 - 5]. В Украине ежегодно РЯ обнаруживают у 4000 женщин, тем самым он занимает седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (5 %). За последние десять лет в Украине отмечен заметный прирост заболеваемости - на 8,5 %[6, 7].

Стадия распространения злокачественной опухоли является главным прогностическим фактором. Пятилетняя выживаемость больных ранними стадиями (IА и IВ), с высоко- и умереннодифференцированными формами РЯ превышает 90 %. Уровень пятилетней выживаемости больных РЯ I и IIА стадии, но с прогностически неблагоприятными факторами, снижается до 40 % [8 - 10]. Пятилетняя выживаемость больных РЯ ІІІ стадии колеблется от 15 до 20 %, а при IV стадии снижается до 5 % и меньше [11 - 13]. Гистологический тип опухоли и ее дифференцировка при распространенном РЯ не имеют большого прогностического значения, в отличие от ранних стадий заболевания [14, 15], хотя некоторые клиницисты отмечают худший прогноз при светлоклеточной и муцинозной карциномах яичников [9, 16, 17]. 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 65 лет [18, 19].

Основным методом лечения РЯ является комбинированное − оперативное вмешательство и химиотерапия. Большинство специалистов считает, что независимо от стадии заболевания лечение РЯ необходимо начинать с выполнения операции, основным заданием которой является тщательная ревизия брюшной полости для определения стадии заболевания и максимального удаления опухолевых тканей [21, 23, 24]. Согласно Международного консенсуса по РЯ (1998) циторедуктивная операция считается оптимальной при размере резидуальной опухоли менее 1 см [26]. Циторедукция считается субоптимальной при размере остаточной опухоли 1 - 2 см, а при диаметре больше 2 см − неоптимальной [2, 9]. 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 [6, 28, 29].

Целесообразность циторедуктивних операций обосновывается более эффективной химиотерапией, нормализацией показателей иммунной системы и удалением фенотипно резистентных опухолевых клеток [27, 30]. Циторедуктивная операция при распространенных формах РЯ включает экстирпацию матки с придатками, оментэктомию, удаление перитонеальных опухолевых масс и пораженных неопластическим процессом органов [20, 21, 40]. Ряд ученых считает, что комбинированные операции с максимальным удалением опухоли являются адекватным выбором у больных с распространенным РЯ [21, 25, 31, 32].

Химиотерапия является обязательной в комбинированном или комплексном лечении РЯ [6, 22, 28].

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.) [28, 33 - 36]. Схема химиотерапии препаратами платины и циклофосфаном, что применялась раньше, не дает такую эффективность [37]. Замена циклофосфана на паклитаксел в стандартной комбинации из цисплатином значительно улучшила непосредственные и отдаленные результаты лечения больных диссеминированным РЯ: увеличились частота объективных эффектов - с 66 к 77 %, длительность безрецидивного периода - с 12,0 до 16,6 мес., средняя продолжительность жизни - с 25 до 35 месяцев [37].

Также, существует мнение, что проведение на первом этапе лечения неоадъювантной химиотерапии (НХТ) у больных с распространенным РЯ, позволяет улучшить резектабельность опухоли, повысить частоту выполнения оптимальных циторедуктивних операций. Объективный эффект НХТ при РЯ достигает 71,6 %[12, 38].

Между тем, в другом исследовании установлено, что у пациенток, которые перенесли оптимальную циторедуктивную операцию и НХТ или адъювантную химиотерапию не выявлено отличий в длительности безрецидивного периода и выживании, хотя в группе пациенток с НХТ достоверно чаще обнаруживали 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 конкретного лица. Одним из направлений повышения эффективности комплексного лечения есть разработка новых режимов химиотерапии и усовершенствование методик применения химиопрепаратов. Рак яичников в настоящее время рассматривается ведущими онкогинекологами как хроническая болезнь, лечение которой является длительным и индивидуализированным. Это вынуждает исследователей выходить за пределы традиционных представлений и искать неординарные подходы к решению проблемы для улучшения эффективности лечения.

Цель данного исследования - повысить эффективность комбинированного лечения больных раком яичников путем оптимизации схем неоадъювантной химиотерапии.

**Материалы и методы исследования.**

Для сравнения эффективности использования неоадъювантной химиотерапии в схеме комбинированного лечения больных на РЯ III(T3сNхM0) - IV(T3сNхM1) стадии заболевания относительно традиционного метода комбинированного лечения пациентов распределили на 3 группы:

Первая группа (исследуемая) - 29 больных, отобранные рандомизировано, которые получали до циторедуктивной операции 1 - 2 цикла НХТ. Пациенток распределили по стадиям таким образом: III(T3сNхM0) - 23; IV(T3сNхM1) - 6 больных. Медиана возраста составила 50 лет. У 100 % больных по данным гистологического исследования были выявлены эпителиальные опухоли.

Вторая группа (исследуемая) - 54 пациентки, отобранные рандомизировано, которые получали перед циторедуктивной операцией 3 - 4 цикла НХТ. Пациенток распределили по стадиям: III(T3сNхM0) - 28; IV(T3сNхM1) - 26 больных. Медиана возраста составила 54 года. У 100 % больных по данным гистологического исследования были выявлены эпителиальные опухоли.

Третья группа (контрольная) - 34 пациентки, которых лечили традиционным методом: оперативное вмешательство с дальнейшим проведением адъювантной химиотерапии; среди них у 31 больной диагностирована III(T3сNхM0) стадия, у 3 пациенток - IV(T3сNхM1). Медиана возраста составила 52,4 года. Эпителиальные опухоли выявлены в 94,1 % больных по данным гистологического исследования.

Критериями оценки эффективности применения НХТ для 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 месяцев, частота и сроки появления рецидивов.

Возраст обследованых больных варьировал в диапозоне 25 – 79 лет. Больных младше 30 лет было 3,4 %, старше 70 лет – 8,5 %. Средний возраст составил (50,90 ± 13,95) лет. 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 были меньше, чем во второй и третьей (17,3, 33,4 и 32,3 % соответственно), тогда как в первой группе превалировали пациентки в возрасте до 40 лет в сравнении с двумя другими группами (17,2, 3,7 и 11,7 % соответственно).

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания показало, что в группе с 3 - 4 циклами НХТ количество больных с ІV(T3сNхM1) стадией заболевания было в 2,3 раза больше, чем в группе с 1 - 2 циклами НХТ, и в 5,5 раза больше, чем в контрольной (6 (20,7 %), 26 (48,1 %) и 3 (8,8 %) соответственно). Это свидетельствует о том, что во второй исследуемой группе было значительно больше больных с запущенными формами заболевания наряду с менее благоприятным прогнозом лечения.

Распределение больных РЯ в зависимости от гистологической структуры опухоли по группам свидетельствует о том, что во всех группах преобладали больные с 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 больше чем на 10 %, по сравнению с первой и третьей, хотя известно, что эта гистологическая форма заболевания менее чувствительна к химиотерапии.

Распределение больных по клиническим факторам, которые характеризуют особенности первичной опухоли показало, что почти все больные были с тяжелой формой заболевания РЯ, имели поражение сальника и асцит, а треть из них - отдаленные метастазы (29,9 %).

Лечение больных РЯ исследуемой группы 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 выполнена циторедуктивная операция (82,8, 100,0, 73,5 % соответственно). Однако, в первой группе у 5 (17,2 %) из 29 больных и в третьей – 9 (26,5 %) из 34 пациенток было выполнено хирургическое вмешательство в оптимальном объеме. При этом, больных оперированных радикально, во второй группе не было, что еще раз свидетельствует о степени распространенности РЯ.

Предоперационная химиотерапия была проведена 83 пациенткам с ІІІ(T3сNхM0) - ІV(T3сNхM1) стадией РЯ, из которых лишь 5 (6,0 %) с ІІІ(T3сNхM0) стадией удалось выполнить операцию в оптимальном объеме, а 72 (94,0 %) - в циторедуктивном. Повышение процента выполнения операций в максимально возможном радикальном объеме при ІІІ(T3сNхM0) стадии больным группы контроля по сравнению с исследуемой объясняется тем, что поражение тканей малого таза было ограниченным.

Анализ распределения хирургических вмешательств у больных РЯ которым были выполнены циторедуктивные операции показал, что количество хирургических вмешательств в объеме экстирпации матки с придатками и резекцией или экстирпацией большого сальника у больных с 1 - 2 циклами НХТ была в 3 раза, а с 3 - 4 циклами у 2,3 раза больше чем у пациенток контрольной группы (12,5, 9,3 но 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. Однако, чаще всего наименьший объем хирургических вмешательств - удаление опухолей придатков и резекция или экстирпация большого сальника, - был выполнен больным РЯ контрольной группы из ІІІ(T3сNхM0) стадией заболевания - 36,0 %. Наилучшей показатель был у больных второй группы с применением 3 - 4 циклов НХТ. При этом большинство пациенток были с ІV(T3сNхM1) стадией процесса - 22,2 %, что у 1,6 раза меньше, чем в группе контроля. Это свидетельствует о том, что проведение 3 - 4 циклов НХТ способствует увеличению резектабельности опухоли, что позволяет 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 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 ІІІ(T3сNхM0) - ІV(T3сNхM1) стадией были определены: медиана периода ремиссии, его средняя длительность при 5-летнем сроке наблюдения, частота и сроки возобновления заболевания.

В первой группе больных РЯ ІІІ(T3сNхM0) 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 больных, тогда как в контрольной группе - у 18 (58,1 %) пациенток из 3. При этом, обращает на себя внимание тот факт, что в течение первых 6 месяцев у больных с НХТ пролонгация процесса на фоне проведения адъювантной химиотерапии отмечена у 22,2 и 10,4 % случаев, а в контроле - в 33,3 % (р < 0,001). В течение первых 18 месяцев количество больных с рецидивом заболевания составили 8 (55,5 %) из 18 и 13 (68,4 %) из 19 в исследуемых группах, тогда как в контрольной – 14 (77,8 %) с 18 (р < 0,05) (рис. 1).

Рисунок 7.1 - Частота случаев пролонгации опухолевого процесса в зависимости от вида терапии в сравниваемых группах (НХТ - неоадъювантная химиотерапия)

При сроке наблюдений 2 года, в первой группе больных РЯ ІІІ(T3сN0 - 1M0) стадии количество рецидивов составило 14 (77,8 %), во второй – 19 (100,0 %), в контрольной – 15 (83,4 %).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, 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 месяцев разница между первой и контрольной группой нивелируется.

Анализ характера рецидивов и метастазов показал, что наиболее часто прогрессирование опухолевого процесса у больных на РЯ ІІІ(T3сNхM0) - ІV(T3сNхM1) стадии, независимо от схемы противоопухолевой терапии, отмечалось в зоне малого таза - в 38 (48,1 %) пациентов, 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 (50,0 %), то во второй и контрольной - прогрессирование опухолевого процесса в зоне малого таза (51,4 и 55,0 %).

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 ІІІ(T3сNхM0) стадией РЯ после циторедуктивных операций средняя безрецидивная выживаемость составила 24,3 мес., что превысило таковую в контроле на 8,5 мес., с ІV(T3сNхM1) стадией - 16,8 мес., что больше, чем в контрольной группе, на 4,5 мес. Во второй группе больных с ІІІ(T3сNхM0) стадией заболевания средняя безрецидивная выживаемость составила 13,9 мес., что ниже по сравнению с контролем, где этот показатель составил 15,8 мес., с ІV(T3сNхM1) стадией - 12,7 мес., что существенно не отличается от группы контроля (12,3 мес.). Полученные данные представлены графически (рис. 2 - 5).



Рисунок 7.2 – Выживаемость больных РЯ ІІІ (T3сNхM0) стадии 1 и 2 группы после циторедуктивных операций



Рисунок 7.3 – Выживаемость больных РЯ ІІІ (T3сNхM0) стадии 1 и контрольной группы после циторедуктивных операций



Рисунок 7.4 – Выживаемость больных РЯ ІV (T3сNхM1) стадии 1 и 2 группы после циторедуктивных операций



Рисунок 7.5 – Выживаемость больных РЯ ІV (T3сNхM1) стадии 1 и контрольной группы после циторедуктивных операций

При аналогичном анализе больных РЯ ІV(T3сNхM1) стадии были установлено следующее: в первой группе отмечено возобновление болезни у 4 (66,7 %) из 6 больных. Во второй группе рецидивы заболевания были установлены у 18 (69,2 %) из 26 больных, тогда как в контрольной группе - у 2 (66,7 %) из 3 больных. В течение первых 6 мес. пролонгация заболевания на фоне проведения НХТ была отмечена лишь в 22,2 % случаев у больных второй группы, а в контроле - в 33,3 %. В первой группе у всех больных была отмечена ремиссия РЯ. В течение первых 24 месяцев количество больных с рецидивом заболевания составили 4 (100,0 %) из 4 и 15 (83,3 %) из 18 в исследуемых группах, тогда как в контрольной этот показатель составлял 2 (11,1 %) из 18 (р < 0,089). Таким образом, проведение НХТ у больных РЯ IV(T3сNхM1) стадии способствовало снижению частоты рецидивирования опухоли и увеличению периода ремиссии в первые два года только у больных 2-й группы.

Результаты анализа выживаемости больных РЯ по годам в группах, представлены в табл. 1, а также графически (рис. 6, 7).

Таблица 1 – Безрецидивная выживаемость больных с ΙΙΙ (T3сNхM0) – ІV (T3сNхM1) стадиями РЯ по годам

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия опухолевого процесса (TNM) | Группа | Срок наблюдения (лет) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| T3сNхM0 | 1 (n = 23) | 73,9 ± 9,4 | 39,1 ± 1,0 | 34,8 ± 1,0 | 34,8 ± 1,0 | 21,7 ± 0,8 |
| 2 (n = 28) | 67,9 ± 9,0 | 32,1 ± 0,9 | 32,1 ± 0,9 | 32,1 ± 0,9 | 32,1 ± 0,9 |
| Контроль (n = 31) | 71,0 ± 8,3 | 51,6 ± 0,9 | 48,4 ± 0,9 | 45,2 ± 0,9 | 41,9 ± 0,9 |
| T3сNхM1 | 1 (n = 6) | 66,7 ± 2,1 | 33,3 ± 2,1 | 33,3 ± 2,1 | 33,3 ± 2,1 | 33,3 ± 2,1 |
| 2 (n = 26) | 57,7 ± 9,8 | 34,6 ± 0,9 | 34,6 ± 0,9 | 30,8 ± 0,9 | 30,8 ± 0,9 |
| Контроль (n = 3) | 66,7 ± 3,3 | 33,3 ± 0,3 | 33,3 ± 3,3 | 33,3 ± 3,3 | 33,3 ± 3,3 |



Рисунок 7.6 – Виживаемость больных РЯ III (T3сNхM0) стадии 1, 2 и контрольной группы (p = 0,04293)



Рисунок 7.7 – Виживаемость больных РЯ IV (T3сNхM1) стадии 1, 2 и контрольной группы (p = 0,08987)

Таким образом, представленные результаты проведенного нами анализа свидетельствуют о том, что в группе с 3 - 4 циклами НХТ количество больных с ІV(T3сNхM1) стадией заболевания была у 2,3 раза больше, чем в группе с 1 - 2 циклами НХТ, и в 5,5 раза больше, чем в контрольной. Также 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, эта гистологическая форма РЯ является менее чувствительной к химиотерапии. Таким образом, эта группа больных с самого начала была намного более сложна за счет распространенности процесса рядом с менее благоприятным прогнозом лечения.

Количество хирургических вмешательств в объеме экстирпации матки с придатками и резекцией или экстирпацией большого сальника у больных с 1 - 2 циклами НХТ была в 3 раза больше, а с 3 - 4 циклами у 2,3 раза больше, чем у пациенток контрольной группы, и меньше количество хирургических вмешательств в минимальном объеме, то есть удаление опухолей придатков, с резекцией или экстирпацией большого сальника, по сравнению с первой и третьей группами больных свидетельствует о том, что проведение НХТ в количестве 3 - 4 циклов 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 свидетельствует о степени распространенности РЯ.

Применение предоперационной химиотерапии достоверно увеличивает объем хирургических вмешательств у больных с ІІІ(T3сNхM0) - ІV(T3сNхM1) стадией РЯ. Это способствует снижению частоты рецидивирования опухоли и увеличению периода ремиссии в первые два года в сравнении с больными, которым выполняли хирургическое вмешательство на первом этапе, но при наблюдении до 60 месяцев разница между первой и контрольной группой нивелируется.

Проведение 3 - 4 циклов НХТ в схеме комбинированного лечения больных РЯ способствовало регрессии опухоли, достоверно увеличивало среднюю безрецидивную выживаемость при ІІІ(T3сNхM0) стадии заболевания на 7,8 и 0,8 мес., а при ІV(T3сNхM1) - на 3,6 и 2,8 мес. соответственно по сравнению с контролем. А также это повысило 3 - и 5-летнюю выживаемость больных РЯ ІІІ(T3сNхM0) - ІV(T3сNхM1) стадии с циторедуктивным объемом хирургических вмешательств на 1 - 2 месяца и 5,1 и 1,1 месяца соответственно.

Анализ характера рецидивов и метастазов показал, что наиболее часто прогрессирование опухолевого процесса у больных РЯ ІІІ(T3сNхM0) - ІV(T3сNхM1) стадии, независимо от схемы противоопухолевой терапии, отмечалось в области малого таза – 38 (48,1 %) и его генерализация по брюшной полости (40,0 %)

Выводы.

Подытоживая результаты проведенного исследования, можно констатировать, что проведение НХТ способствует превращению запущенных неоперабельных форм РЯ на резектабельные с увеличением объема оптимальных хирургических вмешательств в 2,5 раза и уменьшению остаточной опухоли чем в контроле.

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 частоту рецидивирования заболевания в течение первых двух годов.

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

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

Литература.

1. Федоренко З.П. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / З.П. Федоренко. – К., 2011. – № 12. – 61 с.
2. 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. ІІ, вип. 4. – С. 367 – 370.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Карташов С.М. Рак яичника: гормонально-метаболические факторы патогенеза и пути повышения эффективности лечения : автореферат дис… д-ра. мед. наук : 14.01.07 / С.М. Карташов. – К., 2003. – 36 с.
7. 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.
8. Михановский А.А. Диагностика и лечение рака яичников методологические указания для студентов и врачей-интернов / А.А. Михановский. – Харьков: ХГМУ, 2004. – 19 с.
9. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб. – 2002. – 542 с.
10. Воробйова Л.І. Стан онкогінекологічної допомоги та вплив на демографічну ситуацію в Україн / Л.І. Воробйова, З.П. Федоренко. // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43), ч. 2. – С. 4 – 7.
11. 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.
12. Свінціцький В.С. Вплив неоад’ювантної хіміотерапії на результати проміжних циторедуктивних операцій у хворих на злоякісні пухлини яєчника / В.С. Свінціцький // Онкология. – 2007. – Т. 9, ­ № 3. – С. 122 – 128.
13. Хохлова С.В. Новые тенденции в лечении распространенного рака яичников / С.В. Хохлова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 4. – С. 64 – 72.
14. 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.
15. Каирбаева М.Ж. Анализ результатов комбинированного лечения больных распространенным раком яичников / М.Ж. Каирбаева // Сибирский онкол. журн. – 2009. – № 4 (34). – С. 71 – 74.
16. Винокуров В.Л. Рак яичников: Закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб.: Фолиант, 2004. – 336 с.
17. 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.
18. Блюмберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза): автореф. дис… д-ра мед. наук : 14.00.14 / А.Г. Блюмберг. – М., 2002. – 48 с.
19. Inherited Determinants of Ovarian Cancer Survival / E.L. Goode, M.J. Maurer, T.A. Sellers et al. // Clin. CancerRes. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 995 – 1007.
20. Бахидзе Е.В. Значение методов исследований генома для диагностики и терапии рака яичника / Е.В. Бахидзе, А.В. Малек // Вопр. онкологии. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 50 – 55.
21. Свінціцький В.С. Комбіновані хірургічні втручання у хворих на злоякісні пухлини яєчника / В.С. Свінціцький //Онкология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 186 – 189.
22. Оптимизация лечения распространенного рака яичников / Ж. Мартынова, Т. Харитонова, И. Бокин и др.// Врач. – 2008. – № 8. – С. 35 – 36.
23. Aggressive and complex surgery for advanced ovarian cancer: An economic analysis / Giovanni D. Aletti, Karl C. Podratz, James P. Moriarty et al. // Gynecol. Oncology. – 2009. – Vol. 112. – P. 16 – 21.
24. Ovarian cancer screening: recommendations for clinical pratice / M.L. Amram-Benamran, S. Cochet, P. Petignat, A.P. Sappino // Rev. Med. Suisse. – 2010. – Vol. 6, № 250. – P. 1062 – 1068.
25. 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.
26. Advanced epitelian ovarian cancer : 1998 consensus statements / J.S. Berek, K. Bertelsen, A. du Bois et al. // Ann. Oncol. – 1999. – Vol. 10, № 1. – P. 87 – 92.
27. 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.
28. Максимов С.Я. Химиотерапия второй линии рака яичников, возможности препарата таксол / С.Я. Максимов // Вопр. онкологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 99 – 101.
29. Оптимизация лечения распространенного рака яичников / Ж. Мартынова, Т. Харитонова, И. Бокин и др. // Врач. – 2008. – № 8. – С. 35 – 36.
30. 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.
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. 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. // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 695 – 699.
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 distearoylphosposphatidylcholine 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.
40. Prognostic significance of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with primary diagnosed ovarian cancer / W.J. Janni, F. Hepp, C. Kentenich 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.