

ХИМИОТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: СТАНДАРТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Канд. мед. наук М.Б. Стенина

Системная лекарственная терапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства больных, страдающих раком яичников.

Правильный выбор лекарственного режима и соблюдение основных принципов проведения химиотерапии позволяют сегодня достичь объективных противоопухолевых эффектов у 70–80% больных со средней продолжительностью ремиссии 12 мес.

Системная лекарственная терапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства больных, страдающих раком яичников. Практически только в случае высокодифференцированных опухолей IA, B стадий можно ограничиться оперативным вмешательством, которое обеспечивает 5-летнюю выживаемость, равную 90% и более. При этих же стадиях, но с признаками высокого риска рецидивирования (табл. 1), у 35–60% больных после оперативного лечения развиваются рецидивы, что диктует необходимость проведения адъювантной лекарственной терапии в этой группе пациенток. Начиная с IC стадии, в связи с заведомой нерадикальностью хирургического лечения всем больным показано проведение индукционной химиотерапии [31,35]. Критерии оценки риска рецидивирования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии оценки риска рецидивирования у больных раком яичников [32,34].

Низкий риск рецидивирования	Высокий риск рецидивирования
Степень дифференцировки 1 и 2	Степень дифференцировки 3
Капсула интактна	Капсула вовлечена в опухолевый процесс
Отсутствие опухоли на наружной поверхности яичника	Наличие опухоли на наружной поверхности яичника
Отрицательный цитологический результат в биоптатах с брюшины	Положительный цитологический результат в биоптатах с брюшины
Асцит отсутствует	Асцит имеется

При наличии хотя бы одного из перечисленных выше признаков высокого риска рецидивирования процесс должен рассматриваться как прогностически неблагоприятный. Кроме того, известно, что с неблагоприятным прогнозом ассоциируются серьезные аденокарциномы, в то время как эндометриоидные опухоли имеют лучший прогноз, а муцинозные и светлоклеточные занимают промежуточное положение.

На практике хирурги редко ограничиваются только оперативным вмешательством. Даже при самых ранних стадиях и высокой степени дифференцировки опухоли они предпочитают «на всякий случай» проводить профилактическую химиотерапию. Причина в том, что даже больным с благоприятным прогнозом чаще всего во время операции не производится биопсия забрюшинных лимфоузлов, не выполняются биопсии брюшины и смывы с нее, что не позволяет правильно стадировать опухолевый процесс [1, 19, 26].

ЗНАЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПЛАТИНЫ

Сегодня известно около двух десятков препаратов, обладающих активностью при раке яичников. Одним из наиболее эффективных цитостатиков является цисплатин, составляющий сегодня основу лекарственного лечения больных раком яичников. Его эффективность равна примерно 30% у ранее леченных больных и 60–70% у больных, не получавших химиотерапию, при этом у 15–20% из них удается достичь полной регрессии, а 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 16% [12].

В качестве **адъювантной химиотерапии** (при IA, B стадиях с признаками высокого риска рецидивирования) может быть рекомендована монотерапия цисплатином (50 мг/м² 1 раз в 4 нед, 6 введений), которая при низкодифференцированных опухолях ранних стадий значительно увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость в сравнении с группой наблюдения и другими вариантами адъювантного лечения (табл.2).

Таблица 2. Результаты адьювантной химиотерапии рака яичников [7]

Риск рецидивирования	5-летняя безрецидивная выживаемость
Низкий риск рецидивирования (n=92) без лечения	90%
Высокий риск рецидивирования (степень дифференцировки 3) (n=84)	
• Наблюдение	58%
• Цисплатин 50 мг/м ² 1 раз в 4 нед 6 курсов	76%
Высокий риск рецидивирования (по другим критериям) (n=174)	
• ³² P интраперитонеально	61%
• Цисплатин 50 мг/м ² 1 раз в 4 нед 6 курсов	84%

При назначении комбинированных платиносодержащих режимов объем химиотерапии у этой категории больных может быть ограничен 3–4 курсами. Пожилым больным в качестве адьювантной химиотерапии можно рекомендовать монотерапию мелфаланом (0,2 мг/кг/день в 1–5 дни каждые 28 дней, 6 курсов) [2].

Стандартом первой линии **индукционной химиотерапии** (при IC–IV стадиях) сегодня также являются производные платины и комбинации на их основе, которые значительно улучшили непосредственные и отдаленные результаты лечения по сравнению с бесплатиновыми режимами, особенно у больных с небольшими размерами остаточной опухоли (табл. 3) [21].

Таким образом, включение платиновых производных в режимы индукционной полихимиотерапии при раке яичников является сегодня обязательным. С сожалением приходится констатировать, что в России таким больным нередко все еще назначаются бесплатиновые комбинации. **Такое лечение не может считаться адекватным!**

Существенным недостатком первого платинового производного цисплатина являются нефро- и нейротоксичность, а также выраженная эметогенность. Наряду с цисплатином, у больных раком яичников в равной

степени может использоваться и платиновое производное второго поколения – карбоплатин, в спектре токсичности которого преобладает миелосупрессия. Эквивалентные дозы карбоплатина (4:1 в соотношении с цисплатином) позволяют обеспечить примерно равную эффективность при меньшей токсичности, за исключением гематологической. Расчет дозы карбоплатина с использованием формулы Калверта (AUC 5-7) обеспечивает оптимальное соотношение эффективности и токсичности лечения [6,29].

Равная эффективность карбоплатина и цисплатина при лечении эпителиальных опухолей яичников была подтверждена в нескольких рандомизированных исследованиях (табл. 4).

Наиболее популярными комбинациями на основе производных платины являются PC (цисплатин + циклофосфан 75/750 мг/м²) и CC (карбоплатин + циклофосфан AUC=5/750 мг/м²).

Учитывая, что производные платины играют ведущую роль в лекарственном лечении рака яичников, чрезвычайно интересным и перспективным представляется платиновое производное третьего поколения, оксалиплатин. Этот препарат уже показал свою активность как в монотерапии, так и в комбинациях у ранее леченных больных, продемонстрировав ограниченную перекрестную резистентность с цис- и карбоплатином. Результаты сравнительного мультицентрового исследования II–III фаз по изучению эффективности оксалиплатина в комбинации с циклофосфамидом (OC) (130/1000 мг/м² в/в 6 курсов с интервалом 3 нед) в сравнении с режимом PC (100/1000 мг/м² в/в 6 курсов с интервалом 3 нед) опубликованы в материалах ASCO 2000 г. В исследовании приняли участие 177 больных IC–IV стадий. Согласно полученным данным, эффективность сравниваемых режимов существенно не различалась (средняя продолжительность безрецидивного периода 13 мес в обеих группах, средняя продолжительность жизни 36 мес в группе OC и 25 мес в группе PC). Между тем, было отмечено значительное преимущество комбинации с включением оксалиплатина с точки зрения токсичности: анемии III–IV ст. и потребность в гемотрансфузиях, а также лейкопения III–IV ст. и тошнота III–IV ст. встречались значительно реже в группе больных, получавших комбинацию OC [17]. Таким образом, но-

Таблица 3. Эффективность платиносодержащих и бесплатиновых режимов химиотерапии распространенного рака яичников [22, 23]

Параметры	Исследование GOG 22		Исследование GOG 47	
	L-PAM [*]	AC ^{**}	AC ^{**}	PAC ^{***}
Кол-во больных	64	72	120	107
Объективные эффекты (полные + частичные регрессии)	37%	49%	48%	76%
Полные регрессии	20%	32%	26%	51%
Полные регрессии, подтвержденные морфологически	–	–	3%	12%
Продолжительность эффектов	8 мес	10 мес	9 мес	15 мес
Средняя продолжительность жизни	12 мес	14 мес	16 мес	20 мес

^{*}L-PAM – мелфалан 0,2 мг/кг/день per os в 1–5- дни каждые 4–6 нед, 10 курсов.

^{**}AC – доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м², в/в, каждые 3 нед, 8 курсов.

^{***}PAC – цисплатин 50 мг/м² + доксорубин и циклофосфамид в дозах, аналогичных режиму AC, в/в, каждые 3 нед, 8 курсов.

Таблица 4. Сравнение эффективности комбинаций на основе карбоплатина и цисплатина у больных раком яичников

Исследование и режим	Эффективность	Продолжительность жизни
Alberts [6], 342 больных Карбоплатин 300 мг/м ² Циклофосфамид 600 мг/м ² 1 раз в 4 нед	Клин. ПР* – 34% Морф. ПР** – 12%	20 мес
Цисплатин 100 мг/м ² Циклофосфамид 600 мг/м ²	Клин. ПР – 27% Морф. ПР – 7%	17 мес
Ten Bokkel [33] 339 больных Циклофосфамид 100 мг/м ² per os 14–28 дни Гексаметилмеламин 150 мг/м ² 14–28 дни Доксорубин 35 мг/м ² в/в 1 день Карбоплатин 350 мг/м ² в/в 1 день	Клин. ПР – 24%	107 нед
Циклофосфамид 100 мг/м ² per os 14–28 дни Гексаметилмеламин 150 мг/м ² 14–28 дни Доксорубин 35 мг/м ² в/в 1 день Цисплатин 20 мг/м ² в/в 1–5 дни	Клин. ПР – 23%	108 нед
Pater [25] 447 больных		
Карбоплатин 300 мг/м ² 1 раз в 4 нед Циклофосфамид 600 мг/м ² 1 раз в 4 нед	Морф. ПР – 13%	24 мес
Цисплатин 75 мг/м ² 1 раз в 4 нед Циклофосфамид 600 мг/м ² 1 раз в 4 нед	Морф. ПР – 18%	23 мес
Edmondson [10] 103 больных Карбоплатин 150 мг/м ² 1 раз в 4 нед Циклофосфамид 1000 мг/м ² 1 раз в 4 нед	–	20 мес
Цисплатин 60 мг/м ² 1 раз в 4 нед Циклофосфамид 1000 мг/м ² 1 раз в 4 нед	–	27 мес

* клин.ПР – клинически полная регрессия. ** морф.ПР – морфологически полная регрессия.

вое платиновое производное представляется бесспорно перспективным в терапии рака яичников.

ЗНАЧЕНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА

При проведении индукционной химиотерапии, наряду с двухкомпонентными комбинациями РС и СС, сегодня используется также комбинация РАС, в которую входит доксорубин. Этот препарат был одним из основных компонентов «доплатиновых» режимов. Значение доксорубина в терапии рака яичников сегодня нельзя считать окончательно определенным. С одной стороны, в рандомизированном исследовании GOG-52 с участием 349 больных не было выявлено каких-либо преимуществ комбинации РАС по сравнению с РС (табл. 5).

С другой стороны, мета-анализ результатов четырех рандомизированных исследований с участием в общей сложности 1194 больных показал, что добавление доксорубина к платиновому производному и алкилирующему агенту приводит к достоверному улучшению показателей выживаемости [5]. Более высокая дозовая интенсивность лечения при назначении комбинации РАС в трех из четырех анализировавшихся исследований не позволила сделать однозначных выводов и рекомендовать доксорубин в качестве обязательного компонента индукционных схем химиотерапии. В свя-

зи с повышенным риском развития симптомов кардиотоксичности препарат не следует использовать у пожилых больных, а также у пациенток с сопутствующей сердечной патологией [4].

ЗНАЧЕНИЕ ТАКСАНОВ

Говоря о лекарственном лечении рака яичников, нельзя не остановиться на некоторых новых препаратах, среди которых наиболее изученными и широко используемыми являются таксаны и, в частности, паклитаксел (Таксол). Препарат продемонстрировал высокую противоопухолевую активность как у больных с

Таблица 5. Эффективность комбинаций РС и РАС у больных III стадией рака яичника с минимальной резидуальной болезнью (23)

Показатели	РАС*	РС**
Кол-во больных	173	176
Ранние рецидивы	19	30
Морфологические ПР	45 (26%)	42 (24%)

*РАС: цисплатин 50 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед 8 курсов;

**РС: цисплатин 50 мг/м² + циклофосфамид 1000 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед 8 курсов.

рецидивами, так и у не леченных ранее больных. Согласно результатам исследований GOG-111 и Европейско-канадского исследования, замена циклофосфана на паклитаксел в комбинации с цисплатином привела к увеличению частоты объективных эффектов, удлинению безрецидивной и общей выживаемости (табл. 6).

Несколько неожиданными стали результаты исследования GOG-132, в котором монотерапия цисплатином не уступала по эффективности комбинации цисплатина и паклитаксела (табл. 6). Возможно, это связано с методическими особенностями анализа результатов этого исследования.

Сегодня известны предварительные результаты еще одного исследования ICON-3, в котором также оценивалось значение паклитаксела в лечении распространенного рака яичников. В исследовании приняли участие 2074 пациентки, которые получали лечение в 132 клиниках 8 стран. Были предусмотрены две параллельные ветви: в рамках одной из них сравнивалась эффективность комбинации «паклитаксел + карбоплатин» (175 мг/м²/AUC-6) с монотерапией карбоплатином (AUC-6); в рамках второй ветви комбинация «паклитаксел + карбоплатин» сравнивалась со стандартной комбинацией PAC (50/50/500 мг/м²). Во всех подгруппах проводилось по 6 курсов химиотерапии, интервал между курсами составлял 3 нед; паклитаксел вводился в виде 3-часовой инфузии. На момент анализа результатов среднее время наблюдения за живущими пациентками составило 20 мес. Выигрыш при проведении химиоте-

рапии с включением паклитаксела составил 1% для 1-годовалого безрецидивного интервала (60 и 61%; CI 95%) и 2% для 2-годовалой выживаемости (62 и 64%, CI 95%). Комбинация «паклитаксел + карбоплатин» не проявила каких-либо преимуществ, равно как и недостатков, по сравнению с монотерапией карбоплатином и режимом PAC в различных подгруппах пациенток (возраст, стадия по FIGO, гистологический вариант и степень дифференцировки опухоли, квалификация лечебного учреждения, в котором проводилось лечение). Правда, в группе больных с большими размерами резидуальной опухоли имелась тенденция к улучшению выживаемости при лечении паклитакселом ($p=0,06$), однако, длительность безрецидивного периода существенно не различалась ($p=0,6$). Авторы обращают внимание на то, что результаты являются предварительными и не могут пока однозначно трактоваться [9].

Сегодня комбинация «цисплатин + паклитаксел» (75/175 мг/м²), наряду с режимами PC, PAC и CC, считается стандартной для проведения индукционной химиотерапии при раке яичников, а ее использование в России ограничивается высокой стоимостью лечения.

Второе таксановое производное – доцетаксел (Таксотер) – также обладает высокой активностью при раке яичников. В частности, эффективность его в комбинации с производными платины при проведении индукционной терапии составляет 74–84% [11,13]. Отмечено, что комбинации с включением доцетаксела обладают меньшей нейротоксичностью. Вместе с тем, мы пока не

Таблица 6. Эффективность паклитаксела и комбинаций с его участием при раке яичников

Исследования	Кол-во больных	Эффективность	Время до прогр.	Продолжительность жизни
GOG-111 (20)				
Цисплатин 75 мг/м ² в/в Паклитаксел 135 мг/м ² 24 ч. Каждые 3 нед 6 курсов	184	73%	18 мес	38 мес
Цисплатин 75 мг/м ² в/в Циклофосфан 750 мг/м ² 24 ч. Каждые 3 нед 6 курсов	202	66%	13 мес	24 мес
Европейско-канадское исследование [27,28]				
Цисплатин 75 мг/м ² в/в Паклитаксел 175 мг/м ² 3 ч. Каждые 3 нед 6 курсов	330	77%	16,6 мес	35 мес
Цисплатин 75 мг/м ² в/в Циклофосфан 750 мг/м ² 24 ч. Каждые 3 нед 6 курсов	338	66%	12 мес.	25 мес.
GOG-132 [18]				
Цисплатин 100 мг/м ² в/в Каждые 3 нед 6 курсов	200	74%	16,4 мес	30,2 мес
Паклитаксел 200 мг/м ² 24 ч. Каждые 3 нед 6 курсов	213	46%	11,4 мес	25,9 мес
Цисплатин 75 мг/м ² в/в Паклитаксел 135 мг/м ² 24 ч. Каждые 3 нед 6 курсов	201	72%	14,1 мес	26,6 мес

имеем результатов сравнительных исследований по оценке эффективности и токсичности доцетаксела в сравнении с паклитакселом при раке яичников, и сегодня в официальных рекомендациях препаратом выбора остается паклитаксел.

Дозовая интенсивность и продолжительность лечения

Важным фактором успешного лечения, наряду с правильным выбором лекарственной комбинации, является соблюдение оптимальной интенсивности химиотерапии, позволяющей сбалансировать токсичность и эффективность лечения. С одной стороны, необоснованное уменьшение числа курсов и/или доз химиопрепаратов, а также увеличение интервалов между курсами неминуемо приведет к ухудшению результатов лечения. Действительно, ретроспективный анализ многочисленных работ показал, что с повышением доз цитостатиков в режимах комбинированной химиотерапии или дозы цисплатина при проведении монотерапии улучшаются непосредственные и отдаленные результаты лечения. С другой стороны, данная закономерность была справедлива для дозовых режимов цисплатина от 6 до 12 мг/м²/нед или 36 мг/м² каждые 3 нед, что, кстати, значительно меньше, чем традиционно используемые в клинике дозы (50–100 мг/м² каждые 3 нед). Дальнейшее изучение этого вопроса показало, что корреляция «доза-эффект» существует в пределах от 15 до 25 мг/м²/нед (или от 45 до 75 мг/м² 1 раз в 3 нед), и дальнейшее повышение дозы не приводит к улучшению результатов лечения [14,15].

Полученные закономерности были подтверждены результатами рандомизированных исследований GOG. В одном из них 458 пациенток рандомизированно получили более интенсивный (цисплатин 100 мг/м² и циклофосфан 1000 мг/м² 1 раз в 3 нед, всего 4 курса) и менее интенсивный (цисплатин 50 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м² каждые 3 нед, всего 8 курсов) режимы. Суммарные дозы препаратов в обеих группах были одинаковыми, однако интенсивность их введения соотносилась как 2:1. Общая эффективность лечения в группах низких и высоких доз составила соответственно 65% и 59%, частота клинических полных регрессий – 26% и 27% (разница статистически не достоверна); не было выявлено также различий в продолжительности безрецидивного интервала и общей выживаемости [16].

Во втором исследовании было проведено сравнение двух дозовых режимов введения цисплатина: 50 мг/м²/нед в течение 9 нед и 75 мг/м² 1 раз в 3 нед, всего 6 курсов. Суммарная доза препарата была одинаковой и составляла 450 мг/м² в обеих группах, однако при еженедельном введении дозовая интенсивность была выше. Анализ результатов лечения не выявил существенных различий в эффективности, в том числе частоте достижения морфологически полных регрессий, а также в продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости [8].

Что касается высокодозной химиотерапии с поддержкой стволовыми клетками, то пока не получено убедительных данных о целесообразности использования этого метода при распространенном раке яичников.

Соблюдение оптимальной периодичности лечения

также является важной составной частью успешной лекарственной терапии. Большинство используемых при раке яичников химиотерапевтических режимов предусматривают интервал между курсами, равный трем, реже – четырем неделям. Увеличение интервала может и должно производиться в соответствии с четкими медицинскими показаниями. Наиболее частой причиной увеличения промежутка между курсами являются признаки токсичности, чаще всего – сохраняющиеся к моменту начала очередного цикла нейтро- и/или тромбоцитопения, что более характерно для комбинаций с включением карбоплатина. Уместно напомнить, что абсолютное число нейтрофилов, равное $1,5 \times 10^9$ /л, и тромбоцитов, равное 100×10^9 /л, является достаточным для проведения очередного курса лечения.

Что касается редукции доз, то при использовании стандартных режимов эта мера, как правило, не требуется, за исключением серьезной гематологической токсичности (нейро- и/или тромбоцитопения III–IV степени), осложненной лихорадкой и/или геморрагическим синдромом, что чаще наблюдается при использовании карбоплатина в дозах AUC=6,5–7. Явления нефро- и нейротоксичности, как правило, не достигают выраженной степени и не требуют коррекции доз.

С проблемой оптимальной дозовой интенсивности перекликается и вопрос о рациональной продолжительности лечения. Следует сразу сказать, что сегодня в этом вопросе нет единого мнения. Считается, что минимальный объем лечения, достаточный для элиминации чувствительного опухолевого клона, составляет 6 курсов. Как правило, уже к 4-му курсу химиотерапии удается достичь максимального противоопухолевого эффекта, в том числе и нормализации СА-125, после этого проводят 2 консолидирующих цикла [2,4].

Наряду с этим, согласно данным ретроспективного анализа, более продолжительное лечение обеспечивало лучшую выживаемость: продолжительность жизни была равна 30 и 15 мес при проведении 12 и 6 курсов химиотерапии соответственно [32]. Правда, пока эти данные не подтверждены современными рандомизированными исследованиями.

Как бы там ни было, в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход. Например, если лечебный эффект нарастает от курса к курсу, а полная регрессия с нормализацией маркера СА-125 к 6-ому циклу еще не достигнута, объем лечения может быть расширен до 8 и даже 10 курсов при условии приемлемой токсичности. Наоборот, если лечебный эффект оценивается как стабилизация, то увеличивать объем лечения свыше 6 курсов нецелесообразно, так как это приведет исключительно к усилению токсичности. В этом случае лечение следует прекратить до появления признаков прогрессирования или сразу же перейти ко второй линии химиотерапии.

Монохимиотерапия или полихимиотерапия?

Сегодня при проведении индукционной химиотерапии предпочтение по-прежнему отдается комбинированным режимам. В 1991 г. на основании данных рандомизированных исследований Advanced Ovarian Cancer Trialists Group был сделан вывод о преимуществе комбинированной химиотерапии с включением цисп-

Таблица 7. Сравнение эффективности комбинаций СР и РАС и монотерапии цисплатином

Режим	Кол-во больных	Полные регрессии (%)	Общая эффективность (%)	5-летняя выживаемость (%)
Цисплатин	173	17%*	67%*	16%
СР	181	28%*	76%*	21%
РАС	175	30%*	87%*	29%

*Разница статистически достоверна.

латина перед монотерапией цисплатином в тех же дозах [24]. Это согласуется с нашими представлениями о гетерогенности опухоли, разные клоны которой могут быть чувствительны к различным цитостатикам.

Однако если предположить, что опухоль более чувствительна к какому-то одному компоненту комбинации, например, платиновому производному, становится очевидным, что остальные препараты, в силу суммирования побочных эффектов, делают лечение более токсичным и вынуждают снижать дозу наиболее активного компонента [3]. В последние годы это предположение находит подтверждение в некоторых сравнительных исследованиях, в которых монорежимы с использованием производных платины, если и не обеспечивали более высокие результаты лечения, то, как правило, не уступали комбинациям цитостатиков, обладая в большинстве случаев лучшей переносимостью.

Выше мы уже упоминали исследование GOG-132, в котором монотерапия цисплатином в дозе 100 мг/м² не уступала по эффективности комбинации «паклитаксел + цисплатин» 135/75 мг/м².

В рандомизированном исследовании ICON-2 с участием 1536 больных сравнивалась эффективность монотерапии карбоплатином (AUC 5 и более) и режима РАС (50/50/500 мг/м²): время до прогрессирования (15,5 и 17,0 мес соответственно) и продолжительность жизни (33 мес в обеих группах) существенно не различались [30].

В исследовании GIGOG комбинированные режимы СР и РАС хотя и продемонстрировали достоверно лучшие непосредственные результаты по сравнению с мо-

нотерапией цисплатином, различия в выживаемости не достигли статистической достоверности (табл. 7) [12].

Наконец, в текущем году стали известны результаты исследования ICON-3, на которое мы ссылались выше и в котором монотерапия платиновым производным карбоплатином не уступала по эффективности комбинации карбоплатина с паклитакселом [9].

Различия в дозовой интенсивности введения отдельных препаратов в некоторых из этих исследований пока не позволяют сделать окончательный вывод в пользу монорежимов, и сегодня стандартными схемами индукционной химиотерапии при раке яичников по-прежнему являются комбинации цитостатиков. Еще раз перечислим их:

- цисплатин + циклофосфан 75/750 мг/м² 1 раз в 3 нед;
 - карбоплатин + циклофосфан (AUC-5)/750 мг/м² 1 раз в 3 нед;
 - цисплатин + доксорубин + циклофосфан 50/50/500 мг/м² 1 раз в 3 нед;
 - цисплатин + паклитаксел 75/175 мг/м² 1 раз в 3 нед;
- В отдельных клинических ситуациях могут быть использованы также монорежимы:
- карбоплатин (AUC 5-7) 1 раз в 3 нед;
 - цисплатин 100 мг/м² 1 раз в 3 нед или 50 мг/м² ежедневно.

Правильный выбор лекарственного режима и соблюдение основных принципов проведения химиотерапии позволяют сегодня достичь объективных противоопухолевых эффектов у 70–80% больных со средней продолжительностью ремиссии 12 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верморкен Я. Эпителиальный рак яичников: состояние проблемы.// *Материалы второй ежегодной конференции “Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей”*. – М., 1998. – с. 85-88.
2. Тюляндин С.А. *Рак яичников*. – М., 1996. – 63 с.
3. Тюляндин С.А. *Рак яичников: вчера, сегодня, завтра*.// *Материалы конференции “Современные тенденции развития лекарственно терапии опухолей”*. – М., 1997. – 66–70.
4. Тюляндин С.А. Выбор химиотерапии первой линии у больных распространенным раком яичников.// *Вопр. онкол.* – 1999. – Т. 4. – С. 16–20.
5. A'Hern R.P., Gore M.E. *Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer*.// *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 726–732.
6. Alberts D.S., Green S.J., Hannigan E.V., et al. *Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stage III and IV ovarian cancer*.// *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 706–717.
7. Bolis G., Colombo N., Favalli G., et al. *Randomized multicenter clinical trial in stage I epithelial ovarian cancer*.// *Proc. ASCO.* – 1992. – Vol. 11. – P. 225.
8. Colombo N., Pitelli M., Parma G., et al. *Cisplatin dose intensity in advanced ovarian cancer: a randomized study of conventional dose vs dose-intense cisplatin monotherapy*.// *Proc. ASCO.* – 1993. – Vol. 12. – P. 255.
9. Colombo N., on behalf of the ICON Collaborators; MRC Clin Trials Unit, London, UK. *Randomized trial of paclitaxel and carboplatin vs a control arm of carboplatin or CAP: the third international collaborative ovarian neoplasm study (ICON3)*.// *Proc. ASCO.* – 2000. – Vol. 19. – P. 1500.

10. Edmondson J.H., McCormack G.M., Wieand H.S., et al. Cyclophosphamide-cisplatin vs cyclophosphamide-carboplatin in stage III-IV ovarian carcinoma: a comparison of equally myelosuppressive regimens.// *J. Natl. Cancer Inst.*—1989.—Vol. 81.—P. 1500–1504.
11. Gorbounova V., Khokhlova S., Orel N., et al. Docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer.// *Proc ASCO.*—2000.—Abstr. 1536.
12. Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer.// *Lancet.*—1987.—Vol. 2.—P. 353–359.
13. Kennedy A.W., Markman M., Webster K.D., et al. Combination chemotherapy of ovarian and fallopian tube cancer and primary peritoneal carcinoma with carboplatin and docetaxel.// *Proc. ASCO.*—2000.—Abstr. 1563.
14. Levin L., Hryniuk W. Dose intensity analyses of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma.// *J. Clin. Oncol.*—1987.—Vol. 5.—P. 756.
15. Levin L., Simon R., Hryniuk W., et al. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis.// *J. Natl. Cancer Inst.*—1993.—Vol. 85.—P. 1732.
16. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., et al. A phase III trial of dose intense vs standard dose cisplatin and cytoxan in advanced ovarian cancer.// *Proc. ASCO.*—1992.—Vol. 11.—P. 226.
17. Misset J.L., Vennin P., Chollet P., et al. Multicenter Phase II/III study of Oxaliplatin plus Cyclophosphamide vs Cisplatin Plus Cyclophosphamide in Advanced Chemonaive Ovarian cancer Patients: Final Results.// *Proc. ASCO.*—2000.—Vol. 19.—P. 1502.
18. Muggia F.M., Braly P.S., Brady M.F. Phase III of cisplatin or paclitaxel vs their combination in suboptimal stage III and IV epithelial ovarian cancer: GOG study 132.// *Proc. ASCO.*—1997.—Vol. 16.—Abstr. 1257.
19. Munoz K.A., Harlan I.C., Trimble E.L. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States.// *Proc. ASCO.*—1996.—Vol. 15.—P. 748.
20. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and stage IV ovarian cancer.// *NEJM.*—1996.—Vol. 334.—P. 1–6.
21. Neijt J.P. Treatment of advanced epithelial ovarian cancer, in Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM (eds): *Textbook of Gynecologic Oncology.* London, WB Saunders.—1991.—P. 176–190.
22. Omura G., Blessing J., Ehrlich C., et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian cancer.// *Cancer.*—1986.—Vol. 57.—P. 1725–1730.
23. Omura G.A., Bundy B.A., Berek J.S., et al. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma.// *J. Clin. Oncol.*—1989.—Vol. 7.—P. 457–465.
24. *Oxford textbook of oncology.* Ed. By M. Peckham, HM Pinedo and U. Veronesi. Section 9.// *Gynaecological malignancy.*—1995.—Vol. 2.—P. 1293–1308.
25. Pater J. Cyclophosphamide/cisplatin vs cyclophosphamide/carboplatin in macroscopic residual ovarian cancer. Initial results of a National cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial (abstract).// *Proc. ASCO.*—1990.—Vol. 9.—P. 155.
26. Petignat P., Vajda D., Joris F., Obrist R. Is early epithelial ovarian cancer appropriately evaluated in non specialized centers? Cases of a cancer registry (1989-1995).// *Proc. ASCO.*—1998.—Vol. 17.—P. 1368.
27. Piccart M., Bertelsen K., Stuart G., et al. Is cisplatin-paclitaxel the standard first-line treatment of advanced ovarian cancer? The EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish intergroup trial.// *Proc. ASCO.*—1997.—Vol. 16.—Abstr. 1258.
28. Stuart G., Bertelsen K., Mangioni C., et al. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish intergroup trial.// *Proc. ASCO.*—1998.—Vol. 17.—Abstr. 1394.
29. Swenerton K., Pater J.L. Carboplatin in the treatment of carcinoma of the ovary. The NCI of Canada experience.// *Seminars in oncology.*—1992.—Vol. 19.—P. 114–119.
30. The ICON Collaborators. ICON-2: randomized trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP in women with ovarian cancer.// *The Lancet.*—1998.—Vol. 352.—P. 1571–1576.
31. Trimbos J.B., Schueler J.A., van der Burg M., et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian cancer.// *Cancer.*—1991.—Vol. 67.—P. 597–602.
32. Thigpen J.T., Blessing J.A., Vance R.B., Lambuth B.W. Management of patients with stage I and II ovarian carcinoma. In: *Proceedings of the Perugia International Cancer Conference II: recent advances in the treatment of testicular and ovarian cancer.* New York: LP Communications.—1990.—P. 42–49.
33. Ten Bokkel Huinick W.W., van der Burg M.E.L., van Oosterom A.T., et al. Carboplatin in combination therapy for ovarian cancer.// *Cancer Treat. Rev.*—1988.—Vol. 15 (Suppl. B)—P. 9–15.
34. Young R., Walton L., Decker D., et al. Early stage ovarian cancer: preliminary results of randomized trials after comprehensive initial staging.// *Proc. ASCO.*—1983.—Vol. 2.—P. 148.
35. Young R.C., Walton L.A., Elleberg S.S., et al. Adjuvant therapy in Stage I and II epithelial ovarian cancer: Results of two prospective, randomized trials.// *NEJM.*—1990.—Vol. 322.—P. 1021.