

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 615.28:616-006.618.14

БОБОЕВ ЖАСУР РУЗИЕВИЧ

Изучение эффективности химиотерапия у больных с местно-
распространенным раком яичников

5A510110-онкология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на сосикание академической степени магистра

Научный руководитель,

д.м.н. проф. Ш.Р Хасанов.

Самарканд-2015 й

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	
Глава 1 Обзор литературы.....	
1.1 Эпидемиологические аспекты рака яичников	
1.2 Современные методы диагностики рака яичников.....	
1.3 Особенности иммунологического статуса у больных раком раком яичников	
1.4 Лечение с местно распространенным форма рака яичников	
Глава 2 Материал и методы исследования.....	
Глава 3 Результаты собственных исследований	
3.1 Клинические особенности и данные инструментально-лабораторных методов обследования у больных с местно распространенным раком яичников.....	
Глава 4 . Эффективность неоадьювантной химиотерапии при лечении у больных с местно-распространенными формами рака яичников	
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	
Выводы.....	
Практические рекомендации.....	
Список литературы	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЦНИЛ - Центральная научно-исследовательская лаборатория

МАИР - Международное агенство по изучению рака

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

РКТ - рентгеновская компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

СОД - суммарная очаговая доза

РОНЦ - Российский онкологический научный центр

НСТ-тест - тест восстановления нитросинего тетразолия

ИФА - иммуноферментный анализ

Е-РОК - метод спонтанного розеткообразования

МЕ - международные единицы

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

УЗИ - ультразвуковое исследование

МВ - медиана выживаемости

БРВ - безрецидивная выживаемость

ПР - полная регрессия

ЧР - частичная регрессия

GOG - гинекологическая онкологическая группа

Ig - иммуноглобулин

Mts - метастаз

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Рак яичника - группа злокачественных эпителиальных опухолей, которые составляют 90% злокачественных новообразований яичника. Ежегодно в мире раком яичника заболевают до 200 тыс. женщин и умирают более 100 тыс. В России ежегодно регистрируется до 12 тыс. новых случаев рака яичника, в Узбекистане 3.5 тыс. Рак яичника является одной из наиболее частых злокачественных опухолей женский половых органов и занимает 5-е место в структуре онкологической смертности у женщин. У большинства больных (75%) заболевание выявляется на поздних стадиях. Поздняя диагностика связана со «стертой» клинической картиной заболевания. Средний возраст больных раком яичника – 60 лет. (Давыдов М.И. и соавт.,2010) У пожилых женщин вероятность обнаружения поздних стадий заболевания выше, чем у более молодых; 5-летняя выживаемость в 2 раза ниже. До 5-10% рака яичника являются семейными или наследственными формами заболевания и диагностируются у женщин молодого возраста. Пожизненный риск рак яичника у женщин 35 лет без семейного анамнеза составил 1,6%. При наличии одной родственницы с этим заболеванием риск возрастал до 5%, двух – до 7%. (Philip J.DiSaia., William T.Creasman: Clinical gynecologic oncology. Mosby. 2012). При рак яичника применяются также лучевая терапия. Некоторке клиники проводят дистанционную лучевая терапия как обязательный компонент комбинированного лечения рак яичника I стадии. В других клиниках облучение брюшной полости и малого таза проводят при рак яичника I-III стадии после радикальной или оптимальной циторедуктивной операции. Несмотря на это, в большинстве ведущих клиник мира и в России облучение брюшной полости и малого таза при рак яичника применяют только тогда, когда возможности хирургического лечения и химиотерапия резко ограничены

Исходя из выше изложенного, несмотря на совершенствования новых методов диагностики и лечения больных местно распространенным раком яичников, недостаточно изучена действие введения химиопрепаратов в брюшной полость. В связи с этим выбранным нами тема магистерской диссертации остается в настоящее время весьма актуальной в онкогинекологии.

Цель исследования: улучшение эффективности лекарственного лечения местно распространенного рака яичника, продление без рецидивного периода и качество жизни больных.

Задачи исследования:

1. Использование внутрибрюшной химиотерапии у больных местно распространенным раком яичников.
2. Применение системной химиотерапии у больных местно распространенным раком яичников.
3. Показать преимущество внутрибрюшной и системной химиотерапии под контролем Са 125 в крови больных во время и после лечения.
4. Разработать наиболее эффективный метод химиотерапии для местно распространенного рака яичников.

Объект и предмет исследования: объектом исследования будут 65 больные с раком яичников находившиеся на стационарном обследовании и лечении в Сам ООД. Предметом исследования - будет являться разработка внутрибрюшной химиотерапии и оценить отдаленные результаты лечения.

Методы исследования: больным будут проводиться общие клинические методы исследования, цитологическая исследования, УЗИ, КТ, Р скопия грудной клетки, ректоскопия, цистоскопия, МРТ, Контраст Р скопия ЖКТ, анализ крови на Са125 и СЕА и статическая обработка результатов исследований. Цифровые данные, полученные при выполнении указанных исследований, будут обработаны методом вариационной статистики на

персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2007.

Научная новизна. Будут изучены эффективности внутрибрюшной химиятерапии для лечения больных с местно распространенным раке яичников, под контролем Ca-125, что позволяет своевременно выбрат адекватный метод лечения у больных с местно распространенным раком яичников.

Научная и практическая значимость результатов исследования. На основе полученных данных разработать оптимальный вариант лечебной внутрибрюшной химиотерапии и внедрить в практику для лечения больных с распространенном раке яичников.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты рака яичников.

Злокачественные новообразования яичников занимают третье место среди злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и являются ведущей причиной смерти у онкогинекологических больных [ПО, 129, 218]. По данным Международного агентства по изучению рака в мире ежегодно регистрируется более 165 000 новых случаев рака яичников, более 100 000 женщин умирают от этой патологии [142]. Частота заболеваемости раком яичников на 100 000 женского населения варьирует в разных странах. Так, среднегодовой прирост в европейских государствах за последние 20 лет составил от 1,6 в Норвегии до 0,3 - 0,4 в Швеции и Дании. Заболеваемость в этих странах самая высокая в Европе и составляет соответственно 15,3; 15,2; 14,5 на 100 000 женского населения [69]. . Ежегодно в мире раком яичника заболевают до 200 тыс. женщин и умирают более 100 тыс. В России ежегодно регистрируется до 12 тыс. новых случаев рака яичника, в Узбекистане 3,5 тыс. В России ежегодно регистрируется более 11 000 новых случаев рака яичников (10,17 на 100 000), занимая седьмое место по частоте заболевания и пятое место среди причин летальности от всех новообразований у женщин России [102]. Прирост заболевания в стране за последние 10 лет составил 8,5%. По статистическим данным, в 2001 году заболеваемость по России раком яичников составила 13,5 на 100 000 женского населения. С III и IV стадией болезни выявлено 62,2%, годовичная летальность составила 32,8% [9, 38]. За период с 1990 по 1999 г. в России от злокачественных опухолей яичников погибло более 86 000 женщин. Ежедневно регистрируется 17 случаев смерти от этой патологии [93].

Наиболее низкий уровень заболеваемости злокачественными опухолями яичников наблюдается в Исландии, где с 1955 по 1985 гг. было зарегистрировано всего 387 случаев рака яичников [133].

Различие в заболеваемости, очевидно, связано с достоверностью регистрации рака и неодинаковыми диагностическими возможностями. Также необходимо учитывать широкое применение оральных контрацептивов,

сокращение в цивилизованных странах числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», применение препаратов, стимулирующих овуляцию в лечении бесплодия, эстрогенов в терапии климактерических расстройств [105].

Злокачественные новообразования яичников имеют наиболее высокие показатели летальности среди всех онкогинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания. Одногодичная летальность составляет 35%. [1, 68, 69, 218]. По литературным данным, одногодичная выживаемость больных раком яичников составляет 63%, 3-летняя - 41%, 5-летняя - 35% [217].

Рак яичников может возникнуть в любом возрасте - его можно встретить как у новорожденного, так и в возрасте после 80 лет. Максимальный уровень заболеваемости раком яичников приходится на возраст от 40 до 60 лет [1, 6, ПО, 157, 167]. Это указывает на необходимость настороженности в отношении обследования больных в возрасте свыше 40 лет. R. Leak (1997) увеличение частоты карциномы яичников у женщин 45 — 55 летнего возраста объясняет участием «старого» желтого тела в развитии этого процесса. Рак яичников у женщин старше 60 лет регистрируется не более чем в 12,4% случаев, в репродуктивном возрасте (от 20 до 40 лет) - не чаще чем в 21,2%, а в возрасте до 20 лет - не более 1,2%.

Таким образом, высокий удельный вес злокачественных новообразований яичников, высокие показатели летальности от этого заболевания, тенденция к увеличению этих показателей в разных странах мира, отсутствие скрининговых программ для раннего выявления опухолей яичников обуславливают актуальность данной проблемы.

1.2 Современные методы диагностики рака яичников.

Рак яичников остается одной из самых сложных проблем в гинекологии. В 70% выявленных случаев - это распространенная стадия заболевания [38]. Основными причинами поздней выявляемости и, соответственно, низкой выживаемости больных являются скрытое течение этой патологии, отсутствие полноценных специфических диагностических методов, несовершенство методов терапии и особенности этиопатогенеза опухолей данной локализации, а также врачебные ошибки [11,15,22,35].

Причинами врачебных ошибок, по данным литературы [22, 23, 112], являются недостаточное знание семиотики злокачественных опухолей и тактические, состоящие в длительном наблюдении больной без уточнения диагноза, а именно:

1. Длительное наблюдение за больными с «небольшими» кистами яичников;
2. Длительное безуспешное проведение противовоспалительной терапии при аднекстуморах;
3. Длительное наблюдение за больными с предполагаемым диагнозом узловой фибромиомы матки;
4. Длительное наблюдение за больными с опухолями в малом тазу неясной локализации;
5. Непатогномоничные для гинекологических заболеваний признаки (нелокализованная боль в брюшной полости, немотивированная слабость, расстройства диспепсического характера, нарушение функции мочевых органов, субфебрильная температура, повышение СОЭ), которые не связываются с опухолями яичников;
6. Недиагностированные небольшие раковые опухоли яичников, которые могут давать массивные метастазы и сопровождаться асцитом.

Такие пациентки нуждаются в тщательном комплексном обследовании, вплоть до диагностической лапаротомии.

К группе высокого риска развития рака яичников относятся:

- больные пожилого возраста;
- имеющие отягощенный семейный анамнез;
- с нарушением функции яичников и кровотечениями в менопаузе;
- ранее оперированные по поводу доброкачественных кист с оставлением одного из яичников или оперированных по поводу рака молочной железы или желудочно-кишечного тракта;
- больные с гиперпластическими процессами матки и молочных желез;
- страдающие хроническими воспалительными процессами придатков.

Наиболее трудно дифференцировать опухоли яичников с воспалительными процессами в придатках. Воспалительные процессы придатков матки регистрируются у больных раком яичников от 15% до 33,5% [63, 90]. Stiksa (1967) установил, что у больных злокачественными опухолями яичников имеется воспаление придатков матки в 4%, в контрольной группе -3%. При дифференциальной диагностике необходимо обращать внимание на возраст пациентки. Отмечено, что большинство больных злокачественными опухолями яичников (60,4%) находятся в постменопаузе [63]. У больных раком яичников часто отмечается позднее появление менархе. Нарушения репродуктивной функции, ранний климакс и менопауза наблюдаются в 20-30% случаев. Нередко наблюдается аменорея в репродуктивном периоде. В то же время ряд авторов не отмечает нарушений детородной функции [49,171].

Несмотря на расширение диапазона методов уточняющей диагностики злокачественных новообразований, теоретически ожидаемое увеличение частоты начальных стадий злокачественных опухолей яичников на практике не подтверждается [68]. Отмечается высокий процент малигнизированных опухолей.

Одной из причин позднего лечения больных со злокачественными опухолями яичников является длительная выжидательная тактика в отношении больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными процессами во

внутренних половых органах. Таких больных нужно оперировать, так как провести четкую границу между доброкачественным и злокачественным процессами в ранние стадии очень трудно.

Результаты лечения больных со злокачественными опухолями яичников во многом определяются сроком установления диагноза и временем проведения профилактических мероприятий [23, 75].

На ранних стадиях рак яичников не имеет патогномичных клинических симптомов. Болевой синдром нередко проявляется лишь в запущенных стадиях, и даже при наличии диссеминированных форм процесса клиника заболевания может иметь «стертый» характер, проявляющийся дискомфортом со стороны желудочно-кишечного тракта [105].

Наиболее частыми жалобами больных злокачественными опухолями яичников по данным различных авторов являются следующие:

- снижение аппетита, потеря веса;
- быстрое насыщение пищей, изжога, отрыжка, вздутие живота;
- нарастающая слабость, повышенная температура тела;
- нарушение менструального цикла;
- расстройства дизурического и диспепсического характера;
- увеличение живота в объеме, одышка (при скоплении жидкости в серозных полостях);
- увеличение СОЭ до 30-55 мм/час;
- боли различного характера и интенсивности, часто не имеющие четкую локализацию [22,42,48,63,71,105,112,128,151].

Присоединение к болям других симптомов (увеличение размеров живота, наличие пальпаторно определяемой опухоли, похудания, асцита и др.) является характерным признаком запущенности рака [28]. По данным ряда авторов асцитная форма рака яичников наблюдается довольно часто - от 38,8% до 62% [28, 50, 69, 88]. Асцитная форма при злокачественных опухолях яичников отмечается уже в 17% случаев в начальной стадии заболевания, а в запущенной

стадии процесса - до 50%. При распространенных опухолях яичников геморрагический асцит выявляется не менее чем в 80% случаев, также наблюдаются анемия и гидроторакс. Впервые для доброкачественных опухолей этот комплекс симптомов был описан И.Т. Валендинским в 1911г., а в 1943г. Мейгс распространил его и на злокачественные опухоли.

При III и IV стадиях заболевания у больных часто пальпируется узловатый, плотный большой сальник. В запущенных случаях пальпируются метастазы в области пупка, под кожей передней брюшной стенки (прививочные метастазы после лапароцентеза), по брюшине, в отдаленных лимфоузлах.

Анализируя причины запущенности рака яичников, показано, что более чем в 24% случаев промедление с лечением происходит по вине больной, а почти в 35% - по вине врача, который запоздало диагностирует заболевание [63]. Но даже в тех случаях, когда очевидного промедления не было и больные обращались к врачу в течение первого месяца после появления каких-либо симптомов заболевания, то и тогда у большинства пациенток рак выявлялся в III или IV стадии. Оценивая своевременность обращения 389 больных, у которых имелись злокачественные опухоли яичников, было выявлено, что 58 обратились за медицинской помощью в течение первого месяца после появления симптомов заболевания. Однако, оказалось, что 43 из этих 58 пациенток находились уже в запущенных стадиях болезни [47], то есть 74,1% больных, обратившихся, казалось бы, своевременно, уже заранее были обречены на неуспех лечения из-за распространенности процесса. Эти цифры свидетельствуют, что как бы рано больные сами не обратились к врачу, большая часть из них уже находится в запущенной стадии заболевания. Отсюда вытекает первоочередная практическая задача - организация активного выявления больных злокачественными опухолями яичников.

Определенную роль в том, что злокачественные опухоли яичников выявляются в далеко зашедшей стадии играет низкая санитарная культура населения, то есть, когда больные знают о наличии у них новообразований, но какое-то время упорно отказываются от операции [2, 22, 104]. Пассивное

выявление больных раком яичников, продолжающееся в течение ряда десятилетий, служит причиной поздней диагностики этих новообразований. В ряде поликлиник и женских консультаций не все женщины, подлежащие диспансерному наблюдению, берутся на учет, а те, кто находятся под наблюдением, часто обследуются нерегулярно и только с помощью бимануального метода, без использования дополнительных методов обследования, имеющих высокую диагностическую ценность [11,63,105,140].

Малосимптомное течение заболевания, трудности при проведении дифференциальной диагностики, неоправданная выжидательная тактика, являются причинами диагностических ошибок в случаях позднего выявления злокачественных опухолей яичников у 35-40% больных [23].

Несмотря на выше изложенное, возможности своевременного диагноза рака яичников реальны и должны быть использованы максимально, как в условиях поликлиники, так и в стационаре. Особое значение придается больным, входящим в группу риска, которые, по мнению S.A. Farghaly et al. (1995); H.H. Gallion, R. Park (1995), один-два раза в год должны подвергаться обследованию по скрининг-программе: ректо-вагинальное обследование, ультразвуковое сканирование малого таза, брюшной полости, определение опухолевых маркеров, при необходимости пункция заднего свода.

Рекомендуется применять методы исследования в комплексе, начиная с наиболее простых и заканчивая сложными. Одним из основных методов до сих пор является неоднократное гинекологическое обследование больной. Обнаружение опухоли у пациентки дает основание заподозрить рак яичника. Пальпация больших опухолей трудностей не представляет. Плотные бугристые образования в дугласовом кармане, выступающие в задний свод влагалища в виде шипов, встречались почти во всех случаях распространенного рака яичников [48]. Быстрый рост опухоли, асцит, имплантационные метастатические очаги в дугласовом пространстве, двусторонность поражения являются признаками преимущественно распространенных стадий рака яичников [И, 23,34,105].

В связи с тем, что своевременная диагностика рака яичников одними клиническими методами весьма затруднительна, в практике применяются клинико-лабораторные методы исследования.

Современную диагностику рака яичников можно разделить на две группы методов: визуализирующие и лабораторные. Визуализирующие, в свою очередь, подразделяются на лучевые и эндоскопические [20,27, 55,162,163].

Ультразвуковое исследование стало в современных условиях самым распространенным методом лучевой диагностики [161, 209]. Применение трансабдоминального УЗИ позволило в 2 раза улучшить диагностику кистозных образований яичников. Еще более расширились возможности эхографии с внедрением трансвагинальных, ректальных и внутриматочных датчиков высокой разрешающей способности. Точность топической диагностики, специфичность и чувствительность метода достигают 80-90% [42, 105]. Обычно описывается четыре основных УЗ-признака рака яичников: нечеткость контуров опухоли, смешанное внутреннее строение, наличие перегородок и уплотнений, визуализация свободной жидкости в брюшной полости. Асцит выявляется в 70-80% наблюдений. Можно установить прорастание опухоли в матку, метастазы в клетчатке заднего Дугласа в виде солидных гипозоногенных узлов, в большом сальнике, регионарных лимфатических узлах и по брюшине, метастазы в печень от 0,5 до 10 см и более (в виде гипо- или изоэхогенных очагов, окруженных анэхогенным ободком, в центре больших узлов определяются очаги некрозов). Для метастатических (вторичных) опухолей яичников характерно двустороннее поражение, наличие солидных опухолей с четкими бугристыми контурами небольших размеров, не спаянных с маткой, очень редко сопровождающихся асцитом [179, 193]. Имеется сообщение об эффективном применении при злокачественных опухолях яичников цветной доплерометрии [169].

Критериями злокачественности при этом является индекс резистентности не выше 0,4 и индекс пульсации не выше 1,0. Специфичность этого метода возрастает до

94% при комбинированном применении указанного метода вместе с трансвагинальным ультразвуковым исследованием.

Точность топической диагностики метода - 85-94%, достоверность исследования соответствует 70-93%, что реально позволяет использовать этот метод в качестве скрининг-теста. Преимущества метода - простота, объективность, быстрота исследования, безвредность для больной и врача, безболезненность, возможность многократного использования для динамического наблюдения, документирование исследования [42].

Ультразвуковое исследование малоинформативно у больных со спаечным процессом в малом тазу, после перенесенной лапаротомии, значительных воспалительных процессах, метеоризме, ожирении.

К современным методам лучевой диагностики опухолей яичников относятся рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Компьютерная томография позволяет установить топику и стадию распространения процесса в тех случаях, когда эхография оказывается неэффективной [25, 55, 138]. В основе метода - математическая обработка данных о поглощающей способности тканей при прохождении через них пучка рентгеновских лучей с получением поперечного «пироговского среза». При этом методе возможно выявление метастазов в печени, большом сальнике, брыжейки кишки, забрюшинных лимфоузлах. По данным Э.В.Кривенко (1996) применение РКТ предпочтительнее перед трансвагинальным УЗИ для выявления рецидива опухоли яичников, асцита, метастазов по брюшине и в лимфоузлы. РКТ позволяет дополнительно установить степень распространения процесса и оценить эффективность лечения при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников [91]. Однако дифференциальная диагностика опухолевых и гнойно-воспалительных процессов в малом тазу часто бывает затруднительной. Недостатки метода - высокая лучевая нагрузка для пациентки и дороговизна исследования, поэтому РКТ должна применяться в

тех ситуациях, когда эхографическое исследование оказывается неинформативным [91,138,208].

В настоящее время для оценки степени распространения рака яичников применяется более совершенный метод лучевой диагностики — магнитно-резонансная томография. В основе метода лежит эффект ядерно-магнитного резонанса, то есть избирательное поглощение различными тканями электромагнитного излучения. В отличие от РКТ здесь получение изображений возможно в различных проекциях, что важно для выявления прорастания опухоли яичника в прямую кишку и мочевого пузыря. При данном методе низкая энергия излучения существенно снижает его вредное влияние на организм пациентки. Ограничением в использовании остается только высокая стоимость аппаратуры [105].

Сегодня большое значение придается поиску опухолевых маркеров - специфических биологических веществ, которые продуцируются опухолью и, которые можно было бы определить биохимическими и иммунологическими методами [20, 39, 41, 43, 85, 139, 183]. В отношении рака яичников хорошо изучены и широко используются в практике опухоль-ассоциированные антигены СА-125 и СА-19-9, признанные лучшими маркерами эпителиальных опухолей яичников, определяются они с помощью моноклональных антител. Содержание СА-125 выше 35 Е/мл определяется почти у 80% больных раком яичников, у 90% с распространенным раком яичников и у 50% с ранними стадиями [227]. Маркер СА-125 является стадиоспецифичным и используется в качестве прогностических факторов течения заболевания, для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания [93]. Подъем уровня СА-125 может наблюдаться при панкреатите, циррозе, наличии эндометриоза, патологических процессах эндометрия, при миоме матки и доброкачественных опухолях яичников, поскольку установлено, что СА-125 экспрессируется в мезотелии брюшной и плевральной полостей, перикарде, эпителии бронхов, маточных труб, яичников. Возможность получения

ложноположительных результатов среди здоровых пациенток лимитирует использование этого маркера для широких скрининговых программ с целью раннего выявления рака яичников. Таким образом, определение уровня СА-125 наибольшее значение имеет в динамике проведения лечения рака яичника и в дальнейшем мониторинге для выявления рецидивов заболевания.

Имеется сообщение, что макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), определяемый у 70% больных раком яичников, возможно, будет дополнением к СА-125 [159].

Все выше описанные методы диагностики позволяют предположить с большой долей вероятности злокачественный или доброкачественный процесс. Однако окончательный диагноз может быть установлен только при морфологическом исследовании.

Цитологические методы исследования служат не только для подтверждения клинического диагноза рака яичников, но и для контроля эффективности химиотерапии у больных после успешного первичного лечения. Материалами для этих исследований являются выпоты из серозных полостей, заднего Дугласа, операционные находки, мазки с поверхности экто- и эндоцервикса, аспират из полости матки и др. По данным Я.В. Бохмана наиболее информативными оказались материалы из серозных полостей (96,9%), пунктаты из опухоли (70%), мазки-отпечатки с поверхности разреза опухоли яичника (78,9%). В 71% случаев операционные находки, результаты гистологии совпадают с результатом цитологического метода исследования [11].

Эндоскопические методы исследования прочно вошли в арсенал диагностики злокачественных новообразований яичников [20, 36, 128, 162]. Но и эти методы (трансвагинальная кульдоскопия, лапароскопия) сопряжены с рядом объективных трудностей: малая выраженность специфических изменений при некоторых формах роста опухоли, спаечный процесс в малом тазу и в брюшной полости, который связан с ранее перенесенными оперативными вмешательствами или воспалительным процессом. Диагностические возможности

значительно возрастают при возможности одновременного взятия мазков на цитологическое исследование и биопсии опухоли для морфологического исследования. Этот же гистологический материал может послужить для определения индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам, которые будут в дальнейшем применяться для лечения.

Лапароскопия, кроме того, может применяться не только с целью диагностики рака яичников, но и в качестве контроля полноты объективной клинической ремиссии после химиотерапии. В 81,7% случаев дифференциально-диагностические трудности удается разрешить с помощью лапароскопии [11]. Естественно, эндоскопические методы следует применять только в тех случаях, когда исчерпаны возможности всех вышеперечисленных методов.

При помощи указанных методов исследования диагностические вопросы могут быть решены только в 80-85% случаев, поэтому при сохраняющихся сомнениях в окончательном диагнозе следует прибегнуть к диагностической лапаротомии.

Широко оценивая роль отдельных методов диагностики, показано, что нет общепринятых программ скрининга, а в гинекологической помощи отсутствует структура, способная решать задачи ранней диагностики рака яичников у женщин в пери- и постменопаузальный периоды, когда чаще всего и выявляются запущенные стадии злокачественных опухолей яичников.

1.3 Особенности иммунологического статуса у больных раком яичников.

Известно, что все клетки на своей поверхности несут нормальные трансплантационные антигены или антигены гистосовместимости, специфические для данного организма [80, 81]. При малигнизации появляются новые антигены, располагающиеся как в различных клеточных структурах, так и на поверхности, что позволяет иммунной системе распознавать и элиминировать их. Злокачественная трансформация клеток сопровождается появлением канцерэмбриональных антигенов, антигенов, ассоциированных с данной опухолью и утратой антигенов, присущих здоровым тканям.

К антигенам, ассоциированным с опухолью, относят эмбриональные протеины, определяемые в норме у плода в первые 2-3 месяца беременности, альфа-фетопротеин, а также щелочную фосфатазу, которая выявляется в крови у 30-40% больных раком яичников [15].

Благодаря наличию опухолеспецифических антигенных детерминант на поверхности раковых клеток становится возможным их распознавание и разрушение элементами иммунной системы [4, 155]. Эти данные подтверждают то, что частота заболевания раком при врожденных или приобретенных иммунодефицитах во много раз выше, чем в общей популяции. О существовании иммунного надзора свидетельствуют данные о развитии иммунодефицита в результате воздействия канцерогенных факторов задолго до появления пальпируемых опухолей. Специфические опухолевые трансплантационные антигены могут индуцировать иммунный ответ в организме, направленный на отторжение новообразования. Эмбриональные антигены не способны вызывать формирование трансплантационного иммунитета и в большей степени характеризуют уровень малигнизации тканей. Противоопухолевые реакции подразделяются на клеточноопосредованные и гуморальные.

Известно, что иммунный ответ основывается на взаимодействии трех видов клеток - Т-, В-лимфоцитов и макрофагов. Нарушение соотношения этих клеток,

а также их функциональной активности препятствуют развитию полноценного иммунного ответа [76].

Ведущая роль в элиминации из организма малигнизированных клеток отводится клеточноопосредованным реакциям, наряду с которыми в разрушении опухолевых клеток участвуют и гуморальные факторы (антитела, комплемент, лимфокины и др.). Гуморальные антитела к антигенным детерминантам плазматической мембраны клеток неоплазм могут быть цитолитическими или стимулировать рост опухоли. Цитолитические антитела в присутствии комплемента способны разрушать опухолевые клетки. Обработанные антителами и комплементом клетки опухоли в последующем подвергаются фагоцитозу. Опухоль может продолжать расти даже при развитии противоопухолевого иммунитета в организме. Среди причин «ускользания» мутантно измененных клеток из-под контроля иммунного надзора называют иммуноселекцию, иммунодепрессию, блокирование иммунокомпетентности клеток, иммунологическую толерантность.

Учитывая роль иммунитета в возникновении, развитии и лечении злокачественных новообразований, особую актуальность приобретает диагностика нарушений ее функционирования при онкогинекологических заболеваниях. При злокачественных заболеваниях яичников, как и при других гинекологических опухолях, наблюдается недостаточность иммунной системы. Нарушается не только численность Т- и В-популяций лимфоцитов, но и нарушаются их свойства [32, 51]. При раке яичников снижается способность организма формировать кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на некоторые химические соединения. Активность реакции снижается по мере прогрессирования опухолевого процесса [146].

Гуморальный иммунитет онкогинекологических больных также изменен. У части больных раком яичников наблюдается дисиммуноглобулинемия за счет повышения концентрации иммуноглобулинов класса А и уменьшения содержания иммуноглобулинов класса М. По мере злокачественного роста в

сыворотке больных раком накапливается фактор, блокирующий клеточноопосредованные эффекторные реакции. Вероятно, блокатором иммунного ответа являются комплексы антиген-антитело. Прогрессирование роста опухолей, их рецидивирование сопровождаются в большинстве случаев высоким уровнем в сыворотке иммунных комплексов. Помимо этого при раке яичников по мере прогрессирования злокачественного процесса в сыворотке больных возрастает содержание альфа-глобулинов, что ассоциируется с иммунодепрессией [13].

Помимо иммуноглобулинов, при злокачественном новообразовании яичников в процессе иммунной защиты участвуют и другие гуморальные факторы, среди которых важная роль в формировании патологии принадлежит циркулирующим опухолевым антигенам и циркулирующим иммунным комплексам (ЦИК). Взаимодействие ЦИК с антигенраспознающими рецепторами иммунных киллеров нейтрализует последних, они теряют способность обнаруживать опухолевые клетки и, следовательно, не могут осуществить свое цитолитическое действие [41, 89]. Кроме того, ЦИК способны «экранировать», как и IgG, мембранные опухолевые антигены [30]. Высокая вероятность опухолевой прогрессии, осуществляемой за счет иммунной системы организма, возможна ввиду того, что опухолевые клетки обладают способностью к антигенной «мимикрии» и формированию дисфункции иммунной системы и, кроме того, метастазы опухолевых клеток в тимус могут оказывать влияние на селекцию Т-клеток [30,34].

Следует отметить, что иммунодефицит при раке яичников не носит тотального характера.

В организме больной онкогинекологическим заболеванием формируется иммунная дисфункция, которая всегда предшествует и сопутствует неопластическому процессу и усугубляется в ходе проводимого лечения [56, 60, 82, 109]. Иммунные нарушения наиболее выражены на стадии прогрессирования опухоли [34, 43, 89], при этом рост злокачественной опухоли

ассоциируется с прогрессирующим иммунодефицитом, затрагивающим все звенья иммунной системы [41, 82, 89]. Вторичный иммунодефицит при опухолевом росте, который в первую очередь сопровождается снижением активности Т-лимфоцитов, обусловлен накоплением иммуносупрессивных факторов, влияющих на Т-клеточный рецептор и передачу этого рецептора [60, 109].

Снижение иммунорезистентности организма значительно увеличивает влияние сопутствующей патологии на тяжесть состояния пациента. Поскольку все составляющие современного комплексного лечения злокачественных новообразований (хирургическое, химиотерапевтическое и радиологическое) оказываются факторами, индуцирующими иммуносупрессию по клеточному типу, то это повышает вероятность развития других заболеваний, чаще всего инфекционной природы [12, 17, 43, 82, 109], при этом в большей или меньшей степени страдают все звенья иммунной системы [17, 82, 109]. В результате лечебного воздействия разрушение опухоли сопровождается накоплением реактивных продуктов (альдегидов, кетонов и др.), которые совместно с распадающимися клеточными субстратами вызывают повреждение мембранных структур и угнетают физиологические системы детоксикации [17, 34, 56].

Важную роль в развитии опухолевого процесса играет иммунопатологический синдром, который в дальнейшем усугубляет течение основного заболевания [34, 114]. Проведенными исследованиями показано, еще до постановки диагноза злокачественного новообразования иммунопатологические синдромы определялись у большинства больных раком яичников [51, 114].

Таким образом, литературные данные последних лет [30, 109, 65], посвященные проблеме злокачественных новообразований, свидетельствуют о наличии выраженной дисфункции иммунной системы у онкогинекологических больных.

Факты, свидетельствующие о том, что возникновение и рост злокачественных новообразований в определенной степени обусловлены недостаточностью функций иммунитета, что противоопухолевая терапия оказывает иммунодепрессивное влияние, а увеличение продолжительности жизни и более благоприятное клиническое течение заболевания коррелирует с более высокой иммунореактивностью организма, являются основанием для проведения иммунотерапии, направленной на реабилитацию функций системы иммунитета.

1.4 Лечение местно распространенным раком яичников.

Проблема лечения запущенных стадий рака яичников находится в центре внимания онкогинекологов всего мира. Несомненно, что лечение диссеминированных форм рака яичников должно быть индивидуальным, оптимальным, адаптированным к особенностям опухоли и организму конкретной пациентки [71].

Современная тактика лечения больных с запущенными формами злокачественных опухолей яичников заключается в комплексном применении различных по характеру методов лечения (хирургического, химиотерапевтического, лучевого). Однако, до сих пор не определены последовательность этапов лечения, роль неоадьювантной химиотерапии, количество курсов полихимиотерапии, показания к прекращению или возобновлению лечения [66]. Высокая чувствительность большинства эпителиальных неоплазий к широкому спектру цитостатиков при первоначальной химиотерапии создает предпосылки для длительного лечения рака яичников как хронического процесса, требующего периодической замены одного вида терапии другим [111].

Хирургическому вмешательству и в настоящее время придается первостепенное значение в комплексе лечебных мероприятий при запущенных формах рака яичников. Лапаротомия позволяет не только произвести тщательную ревизию органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного

пространства, уточнить распространенность процесса, но и выполнить циторедукцию опухоли в полном или частичном объеме, способствуя тем самым верификации гистологического диагноза. Выбор правильной тактики лечения больных новообразованиями яичников зависит от адекватной оценки степени распространенности опухолевого процесса. Метастазирование в забрюшинные лимфатические узлы выявляется у 10-20% больных с локализованными формами рака [И, 148, 229]. Более поздние стадии процесса устанавливаются на основании лапаротомии у больных с изначально предполагаемыми ранними стадиями заболевания [131, 195]. По мнению Е.Т. Новиковой, Е.Т. Антошечкиной, (1993) распространенность процесса за пределы первичного очага не является противопоказанием для оперативного лечения больных при опухолях яичников. К.И.Жордания (2000) считает, что на первом этапе лечение даже запущенных форм рака яичников следует начинать с хирургического вмешательства и максимального удаления опухолевых масс. Операцией выбора остается экстирпация матки с придатками и с оментэктомией. В современных условиях ряд авторов рекомендует дополнять объем операции аппендэктомией, спленэктомией, резекцией пораженных отделов толстого или тонкого кишечника, забрюшинной лимфаденэктомией [195, 196]. Отмечено также, что на хирургическую резектабельность и окончательный прогноз влияют биологические особенности опухоли и опыт оперирующего хирурга.

Хирургическое лечение при раке яичников преследует две основные цели: оценка распространенности процесса, а также удаление первичной опухоли с максимально возможной резекцией всех ее метастазов [100]. Удаление основной массы первичной опухоли и резекция в максимальном объеме ее метастазов улучшает общее состояние больных за счет уменьшения интоксикации и нормализации функции кишечника, а в последующем повышает эффективность химиотерапии. Кроме того, циторедуктивные операции при запущенных формах рака яичников целесообразны еще и потому, что эффективность химиопрепаратов коррелирует с высокой митотической активностью малых опухолей; наименьшие по размерам остаточные опухоли требуют меньшего количества курсов химиотерапии,

при больших же опухолях резко повышается вероятность развития резистентных форм; стабилизируется состояние иммунной системы; по возможности удаляются фенотипически резистентные опухолевые клетки [136]. Средняя продолжительность жизни больных с размерами остаточных опухолей после циторедуктивных операций менее 0,5см составляет 40 месяцев, а при размерах 0,5-2 и более 2 см - 18 и 6 месяцев соответственно [134]. Частота циторедукции в ведущих клиниках мира составляет 23-54%, и только отдельные авторы добиваются результата у 75-90% больных. Данный объем операции не показан больным с метастазами в печень и легкие. Альтернативой циторедуктивной операции у больных с IV стадией болезни, а также у пациенток, у которых операция невозможна ввиду технических трудностей, является неоадьювантная (или индукционная) химиотерапия [73].

Промежуточная циторедуктивная операция показана тем пациенткам, которым не была произведена успешная первичная циторедуктивная операция и которым выполнено 2-3 курса химиотерапии [189].

Большинство вторичных циторедуктивных операций показаны при опухолях, рецидивирующих через год и более после первичной операции, которые были чувствительны к ранее проводимой химиотерапии [158].

Некоторые авторы высказывают сомнения в пользу операций на первом этапе и приводят целый ряд аргументов в пользу не менее эффективной, по их мнению, комбинированной химиотерапии. Однако, доказана большая продолжительность жизни больных после отсроченного удаления опухоли (после неоадьювантных курсов химиотерапии препаратами платины) по сравнению с продолжительностью жизни больных, которым оперативное лечение вообще не проводилось. Во всех зарубежных ретроспективах показано, что продолжительность жизни пациенток обратно пропорциональна величине остаточной опухоли к моменту начала химиотерапии [129,147,189].

Химиотерапия в настоящее время при запущенных злокачественных опухолях яичников имеет широкое распространение как составная часть комбинированного метода лечения. Появление новых лекарств положительно

сказалось на результатах лечения, хотя при наличии распространенного процесса нет существенных перемен в возможности полного излечения. По статистическим данным Американского противоракового общества имеет место увеличение пятилетней выживаемости при раке яичников с 30% в 60-е годы до 50% в 90-е, несмотря на отрицательные финальные показатели [230]. Полихимиотерапия показана всем больным раком яичников, начиная с 1С стадии в связи с заведомой нерадикальностью хирургического лечения, а также пациенткам с IA3 стадиями, но с признаками высокого рецидивирования, поскольку у таких больных в 35-60% случаев после хирургического лечения развиваются рецидивы [226,229].

В разряд активных при раке яичников лекарств входят алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины, ингибиторы топоизомераз, производные платины, таксаны. В настоящее время «золотым стандартом» считается использование платиносодержащих схем лечения [36, 78, 85]. Эффективность препаратов платины составляет 30% у ранее леченных больных и у 60-70% больных, не получавших химиотерапию, при этом у 15-20% из них удается достичь полных регрессий, а 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 16% [152, 154, 167, 168]. Наиболее популярными комбинациями являются РС (цисплатин и циклофосфан) и СС (карбоплатин и циклофосфан). В связи с внедрением в клиническую практику таксанов было проведено большое количество крупных рандомизированных исследований по изучению схемы таксол/цисплатин (ТР). В исследованиях было показано преимущество схемы ТР перед СР по всем показателям [110, 193]. Так, общий эффект при ТР составил 73% против 60% - при СР. Частота полных клинических ремиссий 51% против 31%, медиана времени без прогрессирования 18 мес. против 13 месяцев. Общая выживаемость составила 38 месяцев при использовании ТР и 24 месяца - при СР, 5-летняя выживаемость - 27% против 16%. Проведено наблюдение за группой гинекологических больных (GOG - международная гинекологическая онкологическая группа), включавшей более 800 больных с распространенной формой рака яичников. Больные разделены на две подгруппы, из которых одна получала рандомизированно цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$ и паклитаксел $135\text{ мг}/\text{м}$ в течение 24 часовой инфузии и вторая подгруппа

карбоплатин (AUC = 7,5) + паклитаксел 175 мг/м² в течение трехчасовой инфузии. Обе комбинации химиопрепаратов оказались одинаково эффективными. Медиана выживаемости зависела от размера оставшихся после циторедуктивной операции опухолей [204].

В настоящее время в США и Европе комбинированная химиотерапия таксол 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5-7 признана «золотым стандартом» терапии I линии больных раком яичников [110]. Основным принципом полихимиотерапии является применение химиопрепаратов различного механизма действия. Использование противоопухолевых препаратов различного механизма действия способно одновременно разрушать различные звенья обмена веществ в опухолевой клетке. В то же время снижается и токсичность химиопрепаратов, так как при комбинированном применении уменьшается доза каждого препарата. По исследованиям гинекологической онкологической группы (GOG) по протоколу 47, где сравнивалась эффективность комбинаций доксорубицин + циклофосфан и цисплатин + доксорубицин + циклофосфан у 440 больных раком яичников III - IV стадий средняя продолжительность жизни была выше у больных, получавших вторую схему.

Остается спорным вопрос о последовательности применения методов лечения в отношении рака яичников. В частности это касается использования неоадьювантной химиотерапии, которую ряд авторов предлагал использовать у больных с асцитом, плевритом [3]. Существуют две точки зрения на тактику ведения больных и диссеминированными формами рака яичников. Ряд авторов считает, что лечение распространенных форм необходимо начинать с циторедуктивной операции, тем самым удаляя максимальный объем опухолевых масс [6, 145]. В защиту хирургического лечения на первом этапе выдвигается теория Norton-Simon, согласно которой по мере уменьшения опухоли возрастает количество активно делящихся клеток, что приводит к повышению эффективности химиотерапии [66]. Оптимальная циторедукция, являющаяся одним из прогностических факторов, может

быть выполнена лишь у 50% больных, что не может не сказаться на отдаленных результатах лечения [193].

Другие авторы считают, что использование предоперационной или индукционной химиотерапии позволяет повысить резектабельность опухоли, абластичность и радикальность хирургического лечения, элиминации субклинических очагов опухоли, определение индивидуальной чувствительности опухоли к цитостатикам, спрогнозировать клиническое течение болезни [66]. Исследователями из МНИОИ им. П. А. Герцена были оценены 2 группы больных с неoadьювантной химиотерапией и без нее. Послеоперационная полихимиотерапия проводилась в обеих исследуемых группах. Полученные предварительные результаты практически одинаковы в двух группах, однако в группе с использованием неoadьювантной химиотерапии количество полных ремиссий больше, чем в группе без инициальной терапии. По мнению исследователей, это связано с тем, что, возможно, у этих больных более часто удавалось достигнуть оптимальных и субоптимальных циторедукций. В любом случае хирургами и химиотерапевтами должны быть выработаны четкие критерии отбора больных для проведения циторедукций или неoadьювантной химиотерапии на первом этапе лечения.

До сих пор остается нерешенным вопрос об оптимальной продолжительности химиотерапии первой линии. Здесь рекомендуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае. Большинство авторов указывают на шестицикловый объем химиотерапии с трехнедельными интервалами. По мнению Т.В. Харитоновой (2001); С.А. Тюляндина (2001) для лечения первичных больных распространенным раком яичников следует применять комбинацию препаратов с включением алкилирующих агентов (циклофосфан), платины и доксорубицина. Количество курсов индукционной химиотерапии может быть ограничено двумя-тремя. На этапе химиотерапии первой линии необходимо стремиться к достижению полной регрессии болезни, в том числе и нормализации уровня СА-125, а затем закрепить эффект проведением еще двух- трех

дополнительных курсов. По данным С.А. Тюляндина, (2001) у большинства больных число курсов лечения составляет от шести до двенадцати, но не менее шести. В случае стабилизации опухолевого процесса объем лечения ограничивается шестью курсами. При прогрессировании роста опухоли следует переходить на режимы второй линии химиотерапии.

Т. В. Харитоновна, (2001) рекомендует больным, резистентным к химиотерапии первой линии, включающей цисплатин, препарат таксол (выделен из коры тихоокеанского тиса) в виде монокимиотерапии, в дозе 175 мг/м² внутривенно, инфузионно, в течение трех часов один раз в три недели. Новые цитостатики первой линии включают антиметаболиты (гемцитабин), ингибиторы топоизомеразы 1 (топотекан), ингибиторы топоизомеразы 2 (этопозид) и новый покрытый полиэтиленгликолем липосомальный доксорубицин (доксил).

При остаточных опухолях до 5 мм возможна внутрибрюшинная химиотерапия, при остаточных опухолях более 5 мм - химиотерапия второй линии, экспериментальная химиотерапия, паллиативное лечение [177, 206]. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток не доказала своего значения при лечении больных диссеминированным раком яичников.

Опыт многих исследователей показывает, что химиотерапия второй линии у большинства больных с запущенным раком яичников позволяет контролировать симптомы болезни, особенно резистентных к производным платины, увеличивает продолжительность ремиссии и жизни у некоторых больных, но не способна к излечению, то есть носит паллиативный характер [103]. Наиболее используемые препараты второй линии химиотерапии - паклитаксел, доцетаксел, топотекан, липосомальный доксорубицин, пероральный этопозид, винорельбин, гемцитабин, оксалиплатин, аптретамин, ифосфамид. У больных с резистентными (интервал менее 6-ти месяцев) или рефрактерными к препаратам платины опухолями яичника следует выбирать препараты, ранее не использовавшиеся на этапе индукции. В этом случае средняя продолжительность жизни не превышает 6-10 месяцев.

Проведение в течение 2-3 лет профилактических курсов химиотерапии при всех стадиях рака яичников рекомендует большинство авторов наряду с активным наблюдением за больными с целью ранней диагностики рецидива опухоли.

P. Ginopoulos, (1997) рекомендует применение гозерелина (золадекс) в сочетании с химиотерапией второй линии по следующей схеме: 36 мг золадекса на первые, восьмые и 28-е сутки первого месяца, далее 1 раз в 4 недели. Имеется сообщение M. Spaczynski, (1997) о применении декапептила для лечения больных с генерализованным раком яичников в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев.

В настоящее время проводятся совместные исследования онкогинекологов с учеными других специальностей многих стран мира с целью поиска новых высокоэффективных препаратов и схем лечения.

О роли лучевого компонента в комбинированном лечении запущенных форм рака яичников нет единой точки зрения. Современная лучевая терапия по данным А.В.Бойко, Г.В.Голдобенко, С.В.Канаева и соавт. (1995) должна применяться в комплексном лечении рака яичников с профилактической и лечебной целью, так как значительно увеличивает безрецидивный период и повышает качество жизни. Чаще лучевая терапия применяется как дополнительный метод воздействия для ликвидации одиночных метастазов, рецидивов в области дугласового кармана и параметрального пространства. Реже лучевая терапия проводится при распространенном опухолевом процессе и наличии асцита, так как при облучении могут повреждаться внутренние органы.

Отдельные авторы [214] при проведении предоперационной лучевой терапии у больных с запущенным раком яичников у 27% добились 5-летней выживаемости. Облучение проводилось на гамма-аппаратах или линейных ускорителях (в сумме до 30 Грей), иногда лечение дополнялось внутрисполостной лучевой терапией. В современной литературе преобладает мнение о целесообразности лишь послеоперационного облучения в случаях полного удаления опухоли или

имеющихся опухолевых очагов до 2 см в диаметре. Имеются работы, убедительно доказывающие успешное использование облучения при серозных, муцинозных и светлоклеточных цистаденокарциномах [18]. При эпителиальных опухолях, когда имеется имплантационное метастазирование по всей брюшной полости, необходимо облучение живота, при лимфогенном распространении опухоли (дисгерминома, гранулезоклеточная опухоль) облучается малый таз и лимфатические коллекторы. Рекомендуется использовать гамма-терапию малого таза до СОД 40 Грей и облучение брюшной полости и малого таза по методике смещающихся полос до СОД 24-36 Грей [19]. По данным Н.А. Огнерубова и соавт. (1995) при включении в комплекс лечения лучевого компонента у больных раком яичников III-IV стадий трехлетняя продолжительность жизни отмечена у 70,2%, а 4-х летняя - у 38,3% больных. схемы лечения выше, чем в традиционных схемах. Трехлетняя выживаемость первичных больных достигла 52%, а пятилетняя 33,3%.

Таким образом, по данным литературы можно констатировать, что лучевое лечение в запущенных стадиях рака яичников представляется целесообразным, но сегодня еще остается далеко нерешенной проблемой и требует дальнейшего многопланового изучения. В организме существует ряд механизмов, позволяющих противостоять развитию опухоли: антиоксидантная и репаративная системы, блокирующие появление опухолевых клеток, иммунная система, работа которой направлена на элиминацию клеток, отличающихся от здоровых тканей организма [46].

Факты, свидетельствующие о том, что возникновение и рост злокачественных новообразований в определенной степени обусловлены недостаточностью функций иммунной системы, что противоопухолевая терапия оказывает иммунодепрессивное влияние, а увеличение продолжительности жизни и более благоприятное течение заболевания коррелирует с более высокой иммунореактивностью организма, являются основанием для проведения иммунотерапии, направленной на реабилитацию функций системы иммунитета [15,16,51, 83].

Попытки стимуляции иммунной системы для лечения рака предпринимались давно. Однако только в последние годы удалось достичь определенного эффекта от применения ряда иммуномодулирующих препаратов. Это бактерии и их компоненты (БЦЖ), некоторые синтетические препараты, интерфероны и интерлейкины.

Использование иммуномодуляторов позволяет стимулировать дифференциацию предшественников Т-лимфоцитов до иммунокомпетентных клеток и усиливать их действие. Противоопухолевый иммунитет усиливается при устранении сывороточных блокирующих факторов, для чего используют плазмаферез, отмывание лейкоцитов, гемосорбцию.

В онкогинекологии применяют специфическую и неспецифическую активную, пассивную, или адаптивную, местную и комбинированную иммунотерапию [15]. Активная специфическая иммунотерапия направлена на стимуляцию иммунной системы опухолевыми вакцинами, приготовленными из аутологичной или аллогенной опухоли, с целью индуцирования специфического аутоиммунитета против раково-специфического антигена. Неспецифическая активная иммунотерапия направлена на повышение иммунной реактивности с помощью иммуномодуляторов экзогенного происхождения (БЦЖ, рибомунил, циклоспорин А, иммунофан, глюкан, шшибанил), препаратов тимуса (тактивин, тималин, тимозин), индукторов эндогенного интерферонообразования (альфа-интерфероны, гамма-интерфероны, альдеслейкин, бета-лейкин), после применения которой повышается выживаемость больных раком яичников [79,124].

Так, в РОНЦ им. Н. Н. Блохина в 2002 году проведено исследование, в котором изучалась эффективность адаптивной иммунотерапии при полисерозитах у больных с диссеминированными формами рака яичников. Использовался препарат ИЛ-2/ЛАК [7]. Было показано, что подобная симптоматическая терапия улучшила общее состояние пациенток по шкале Карновского от 30-50% до 60-80%, а медиана выживаемости составила 6 месяцев. Принципиальным положительным моментом явилась возможность проведения

химиотерапии после эффективной иммунотерапии. О положительном влиянии иммунотерапии лейкинфероном в комплексном лечении рака яичников сообщают и другие авторы [58, 86].

Применение адаптогенов (экстракты радиолы розовой и элеутерококка) в комбинированном лечении распространенного рака яичников приводит к снижению в три раза частоты возникновения рецидива и повышает качество жизни больных [37, 85]. Благоприятные результаты со стороны иммунологического статуса больных при полихимиотерапии и лучевом лечении получены после применения препаратов эраконда, биоторина, которые обладают гепатопротекторными, антиоксидантными, иммунокорректирующими, адаптогенными свойствами.

Обобщая данные отечественной и зарубежной литературы по проблеме рака яичников, следует сделать вывод о том, что негативные тенденции в росте заболеваемости раком яичников, стабильно высоких показателях запущенных стадий, низкой выявляемостью на профилактических осмотрах, отсутствие общепринятых скрининговых программ среди населения и групп риска, низкой настороженностью врачей общелечебного профиля, неудовлетворительные результаты его лечения диктуют необходимость применения совместных усилий врачей различного профиля (врачей акушеров-гинекологов, хирургов, химиотерапевтов, радиологов и др.) по оптимизации существующих и разработке принципиально новых программ ранней диагностики и методов лечения. Опыт последних лет в лечении контингентов больных с место распространенными новообразованиями яичников внушает определенный оптимизм. В то же время нет единого мнения о последовательности этапов лечения у больных с диссеминированными формами рака яичников, продолжает оставаться спорным вопрос о роли неоадьювантной химиотерапии, нет стандартов о количестве курсов полихимиотерапии, начале противорецидивного лечения, нет общей точки зрения о понятии «маркерный рецидив», продолжает исследоваться роль иммунотерапии. Все это не позволяет считать данную проблему решенной и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2.

2.1 Материал и методы исследования.

В настоящей работе проведен клинических анализ 65 больных с местно распространенным раком яичников, проходивших лечение в Самаркандском областном онкологическом диспансере с 2011 г. по 2014 год.

Наибольшее число больных - 25 из 65, что составило 38,0 % - были фертильном возрасте. При этом 34 больные 52%- были в возрасте от 50 до 70 лет. Лишь 6 больные 9%-были подростковым возрасте (рис. 1).

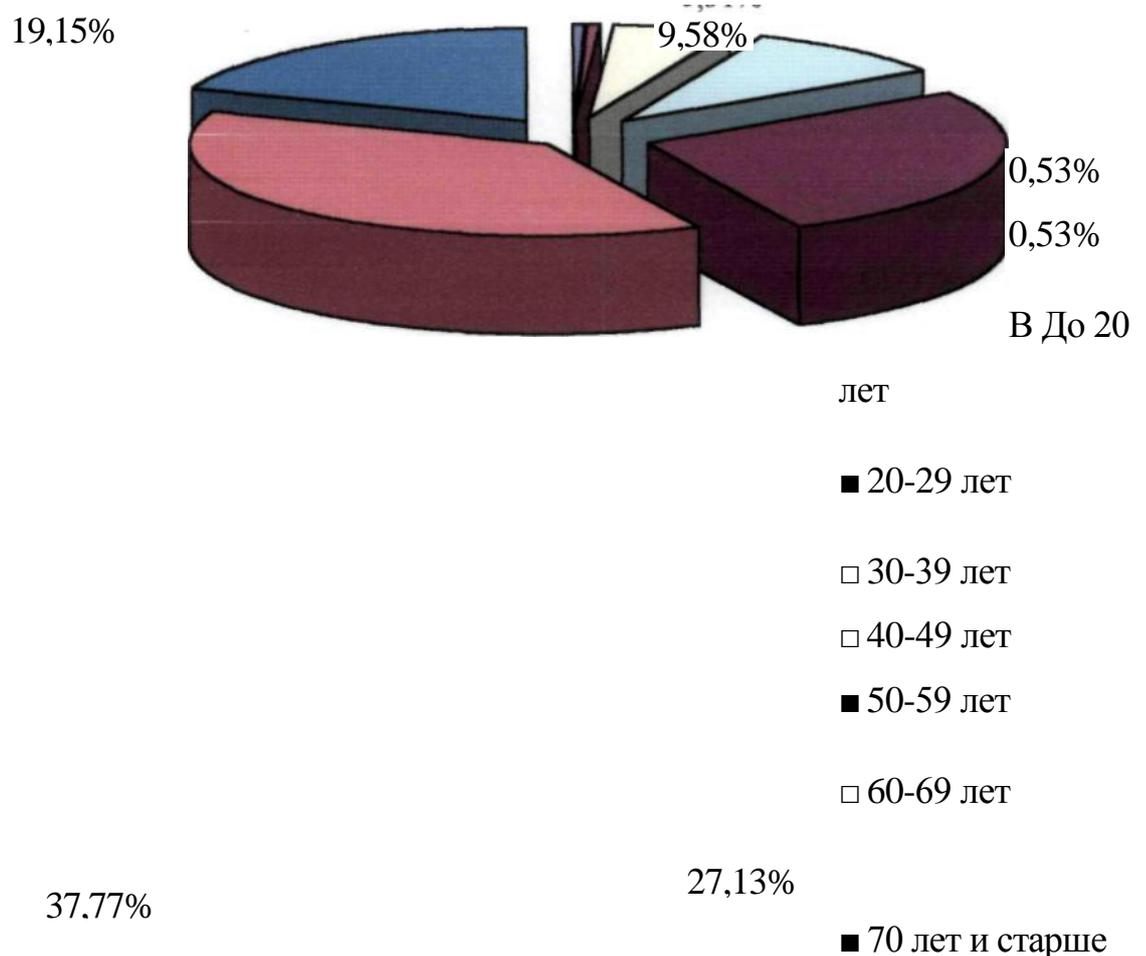


Рис. 1. Распределение пролеченных женщин по
возрасту (в %)

Таблица 1 Соотношение городских и сельских больных с местно-распространенном раке яичников составила:

	Кол-во больных	Процент от общего количества больных
Городских	20	30,77
Сельских	45	69,23
Всего:	65	100

Как видно из данных таблицы, среди больных с местно-распространенном раке яичников преобладали сельские жительницы.

Анализ сопутствующей патологии у больных с местно-распространенном раке яичников представлен в таблице 2.

Таблица 2

Характер сопутствующей патологии	Кол-во больных	% от общего числа больных
Сердечно-сосудистая	9	13,8
Сахарный диабет	5	7,8
Ожирение	10	15,4
Неврологические заболевания	5	7,8

Онкологическая (рак шейки и тело матки, молочной железы.)	5	7,8
Хирургическая (аппендицит, холецистит, перитонит, грыжи)	26	40,0

Как видно из представленных данных у 13,8 % больных была диагностирована сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, миокардиодистрофия и др.). У 15,4 % больных имело место ожирение II-III степени.

Особенности акушерского анамнеза у больных с местно-распространенном раке яичников представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели		Кол-во больных n=65	% от общего числа больных
Кол-во беременностей	0	15	23
	1-3	29	44,6
	4	10	15,4
	>5	11	17
Количество родов	0	15	23
	1	1	1,54
	2	5	7,8

	3	18	27,7
	>3	8	12,3
Количество аборт	0	23	35,4
	1-3	34	52,3
	4-5	8	12,3

Как видно из данных таблицы лишь 15(23%) больных вообще не имели беременности, в 83% случае было от 1 до 5 беременностей и в 17% - более 5 беременностей. Эти данные свидетельствуют о сохранении генеративной функции у большинства больных. При этом 7,8 % больных имели двое родов, 27,7% - трое, и 12,3% больных более трех родов. У большинства больных 87,7% в анамнезе было от одного до пяти и более аборт. При этом большинство аборт 70% производились в лечебных учреждениях.

Особенности анамнестических данных о характере менструальной функции у больных с местно распространенным раком яичников представлены в таблице 4.

Показатели		Количество больных	% от общего числа больных
Менархе	Раннее (10-11лет)	15	23
	Норма (12-14лет)	20	30,8
	Позднее (18-20лет)	30	46,2
Регулярность месячных	Регулярные(каждый 28 дней)	20	30,8

	Нерегулярные	45	69,2
Менопауза	До 1 года	5	7,8
Постменопауза	До 5 лет	20	30,8
	До 10 лет и более	15	23
Ранняя менопауза (32-38лет)		20	30,8
Поздняя менопауза (после 51лет)		15	23

Как видно из представленных данных 4 таблицы, 35 (53,8%) находились в постменопаузе и 5 (7,8%) в менопаузе.

Результаты морфологического изучения рака яичников у 65 больных с местно распространенными формами этого заболевания выявлена у большинства больных - 36 пациентка (55,3%) - был сероз-сосочковый рак, у 9(13,8) больных муцинозный рак, у 15(23,07%) больных аденокарцинома, у 3(4,6%) больных злокачественная текома и у 2(3,07%) больных недифференцированный рак яичников.

Особенности гинекологического анамнеза у больных с местно распространенным рака яичников представлены в таблице 5

Таблица 5

Характер заболевания	Кол-во больных n=65	
	Без лечения % %	С лечением %
Аднекситы, эндометриты, метриты, цервициты	9 (13,79)	31 (47,69)
Эрозия шейки матки	3(4,61)	24 (36,92)
ДМК	0 (0,0)	1 (1,54)
Миома матки	10 (15,32)	0 (0,0)
Хирургические вмешательства по поводу: миомы матки; Внематочной беременности; Доброкачественных образований яичников.	-	4(6,13)
	-	5 (7,66)
	-	-

Как видно из представленных данных, основная форма гинекологической патологии — воспалительные процессы матки, придатков матки -40 % и эрозии шейки матки - 27%. В 64% случаев больных получали консервативное или оперативное лечение по поводу выявленной гинекологической патологии; в 22% случаях лечение не проводилось.

У всех больных изучали анамнез, проводили общее и гинекологическое обследование.

Инструментально - лабораторные методы исследования включали: эхографию органов малого таза на аппарате сложного сканирования «Aloka SSD 500» с

трансабдоминальным и эндовагинальным конвексными датчиками с частотой 3,5 и 5 МГц (Япония);

- диагностическое выскабливание и вакуум - аспирацию эндометрия;

эндоскопические методы (цистоскопия, ректороманоскопия, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия);

- морфологические методы (исследование соскобов эндометрия, матки и яичников или их биоптатов после операции);

- цитологическое исследование аспиратов из матки и позадиматочного пространства;

-общие анализы крови и мочи;

- биохимические методы исследование основных показателей крови по стандартным методикам;

- рентгенологический метод (обзорная рентгенография органов грудной полости и рентгенологическое исследование органов желудочно-кишечного тракта).

Определение онкомаркера СА - 125 проводилось с помощью иммунорадиометрического анализа с использованием наборов «ГОМА - тис- 1 gene assjiated antigen» фирмы «Иммунотех» (Чехия) до лечения, в процессе полихимиотерапии, после циторедуктивной операции.

По возрасту, по морфологической структуре опухоли, общему состоянию больных I и II группы были сопоставимы.

Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

- медиана выживаемости (мес);
- безрецидивная выживаемость (%);
- полная регрессия (%);
- частичная регрессия (%);
- стабилизация (%);
- прогрессировать (%);

- снижение среднего уровня опухолевого маркера СА - 125;
 - индекс Карновского, отражающий качество жизни больных (от 100 до 10%);
- использование шкалы ВОЗ (от 0 до 4) для определения степени работоспособности онкологических больных (таблица 5).

Таблица 6 Шкала Карновского

Шкала	Градация
0	Больной сохраняет полную активность, способен выполнять всю работу, которую делал до болезни, без ограничения (90-100% по Карновскому).
1	Ограничен в выполнении напряженной работы, но является ходячим и способен выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, канцелярскую работу (70-80% по Карновскому).
2	Является ходячим и сохраняет способность к самообслуживанию, но не способен выполнять какую-либо работу. Находится на ногах более 50% часов бодрствования (50-60% по Карновскому).
3	Способен лишь на ограниченное самообслуживание, находится в постели или кресле более 50% часов бодрствования (30-40% по Карновскому)
4	Совершенно нетрудоспособен. Не может выполнять самообслуживание. Прикован к постели или креслу (10-20% по Карновскому).

После контроля качества заполнения карт выбывшего из стационара выполнялась цифровка признаков и группировка в соответствии с программой

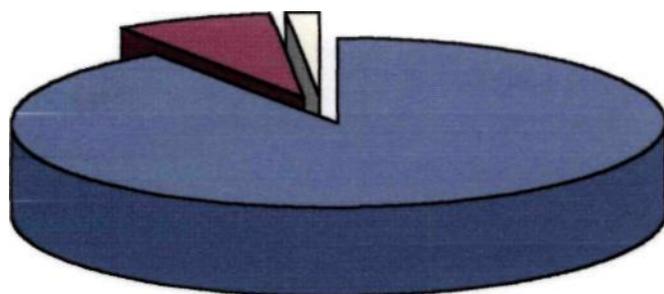
научного исследования. При статистической обработке материалов применены методы вычисления относительных величин (альтернативный анализ), вариационный анализ, оценки достоверности результатов исследований - t-критерий Стьюдента, анализ динамических рядов, выравнивание динамических рядов по способу наименьших квадратов, критерий соответствия (%).

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1. Клинические особенности и данные инструментально - лабораторных видов обследования у больных с местно распространенным раке яичников

Анализ общего состояния больных с запущенными стадиями рака яичников при поступлении в стационар представлен на рис 2. Как видно из представленных данных в 7,98% случаев у больных при поступлении в онкологический диспансер отмечалось удовлетворительное общее состояние; только у 90,43% % - состояние было средней тяжести, и у 1,59% - тяжелым.

Анемия легкой и средней степени тяжести была выявлена у 27 больных (42,02%), а у 10 (15,42%) - кахексия.



удовлетворительное

■ Средней тяжести

90.43%

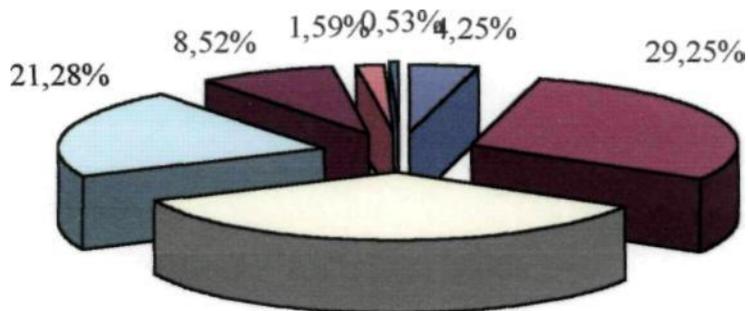
2. Общее состояние больных при поступлении (в %).

Сведения о характере жалоб у больных с местно распространенным раком яичников приведены в таблице 7.

Таблица 7

Жалобы	Кол-во больных	% от общего числа больных
Боли	53	81,5
Слабость	15	23,08
Тошнота, рвота	10	15,4
Похудание	31	47,7
Асцит	45	69,23
Кровотечение из половых путей	8	12,31
Нарушение аппетита	30	46,2
Повышение температуры тела	3	4,62
Запоры	22	33,85
Нарушение мочеиспускания	11	17,0
Одышка	6	9,23
Отсутствие жалоб	4	6,1

Как видно из представленных данных, основной жалобой у 53 (81,5%) являются боли. Вторая по частоте жалоба, которая встречалась у 45 (69,23%) больных - увеличение размеров живота за счет асцита. Отсутствие аппетита встречалось у 30 (46,2%) больных, из них 31 женщин (47,7%) отметили снижение массы тела. У 35,63% больных наблюдались нарушения функции со стороны смежных органов - запоры, нарушения мочеиспускания и только 7 (6,1%) больных жалоб не предъявляли. Время появления первых жалоб до выявления рака яичников представлено на рис 3.



ней

■ За 1 месяц

□ За 3 месяца

□ За 6 месяцев

■ За 1 год

34,58%

□ более 1 года

■

предъявлялось

Рис. 3. Время появления первых жалоб до констатации онкозаболевания (в %).

Как видно из данных рисунка, интервал времени от появления первых жалоб до установления диагноза в 29,25% случаев был до 1 месяца, в 34,58% -до 3 месяцев, в 21,28% до полугода. У 16 (8,52%) больных этот временной интервал составил год и более года он был у трех пациенток.

Данные гинекологического статуса при поступлении больных в стационар представлены в таблице 8.

Таблица 8

Данные осмотра	Кол-во больных	% от общего числа больных
Объёмное образование в одном придатке	24	32,97
Объёмное образование в обоих придатках	6	3,19
Конгломерат в малом тазу без чёткой органопринадлежности	35	65,95
Матка не увеличена	26	13,82
Увеличение матки	13	6,91
Органы малого таза:		
- неподвижны	30	45,74
- подвижны	8	15,95
- малоподвижны	27	38,29
Болезненность при пальпации	11	5,85
Инфильтрация параметриев	7	12,23
Наличие белей	5	4,78
Наличие кровотечения	6	4,78
Придатки не увеличены	1	0,53
Увеличение периферических лимфоузлов (паховых, надключичных, шейных)	11	13,82

Как видно из представленных данных у большинства больных в 65,95% случаев определялось конгломератное образование различных размеров,

выполняющее полость малого таза. Определить с полной уверенностью при первом осмотре больной органопринадлежность объемного образования представлялось затруднительным. У 24 (32,97%) больных четко выявлялся объемный процесс, имеющий отношение к одному яичнику. Лишь у шести (3,19%) больных объемные изменения были обнаружены со стороны обоих придатков матки. Конгломератные образования больших размеров были практически несмещаемы, достигали стенок малого таза с одной или двух сторон. Как правило, пальпировать отдельно матку не удавалось. При гинекологическом исследовании болезненность была минимальной.

Данные ректо - вагинального исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9

Данные осмотра	Кол-во больных	% от общего числа больных
Подтверждают данные бимануального исследования	54	85,1
Дополнительно определяется инфильтрация в параметриях	11	14,9

Как видно из представленных данных, при ректальном исследовании у 54 (85,10%) больных подтверждалась картина гинекологического статуса, констатируемая при влагалищном бимануальном осмотре. У 11 (14,9%) больных при ректальном исследовании обнаруживалась значительно большая распространенность раковой инфильтрации параметральной клетчатки.

Данные УЗИ органов малого таза у больных с запущенными стадиями рака яичников представлены в таблице 10. Таблица 10

Данные	Кол-во больных	% от общего числа больных
--------	----------------	---------------------------

Опухолевидное образование яичника с одной стороны	24	77,65
Двухстороннее поражение яичников	6	16,48
Увеличение матки, неоднородность стенок миометрия	10	5,31
Асцит	28	63,82
Изменения М – эхо	1	0,53
Увеличение забрюшинных лимфоузлов	7	3,72

Как видно из представленных данных, опухолевидные образования в проекции одного из яичников обнаружены у 24 (77,65%) больных и у 6 (16,48%) - двухсторонний опухолевый процесс. Асцит выявлен у 28 (63,82%) больных и у 33 (17,55%) визуализировалось метастатическое поражение печени и селезенки. Ультразвуковая диагностика позволяет в 2 раза увеличить топическую эффективность диагностики опухолевого поражения яичников по сравнению с бимануальным исследованием.

На обзорных рентгенограммах органов малого таза, брюшной полости, органов грудной клетки и черепа патологии не было выявлено.

Показатели общего анализа крови у больных распространенными формами рака яичников представлены в таблице 11.

Таблица 11

Данные анализов	Кол-во больных	% от общего числа больных
Норма	0	0
Анемия 1-й степени	17	42,02

Анемия 2-й степени	38	1,59
Анемия 3-й степени	10	1,06
Лейкопения	8	5,31
Лейкоцитоз	15	9,04
Тромбоцитопения	2	2,12
Сдвиг формулы влево	5	2,65
Повышенная СОЭ	36	77,12

Как видно из представленных данных, нормальная картина периферической крови не обнаружена. У 17 (42,02%) больных -анемия первой степени. У большинства больных - у 36 (77,12%) - повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Анализ показателей общего анализа мочи выявил, что у 51 (78,46%) он был в пределах нормы, у 14 (21,54%) наблюдалась протеинурия.

Анализ биохимических показателей крови выявил, что у 34 (66,48%) больных он был в пределах нормы, у 14 больных (23,4%) наблюдались увеличение печеночных проб, креатинина, мочевины; у 7 больных (7,45%) выявлена гипопроотеинемия.

С целью морфологической верификации диагноза у всех больных проводились пункция заднего влагалищного свода, пункция объемного образования брюшной полости и увеличенных периферических лимфоузлов.

Эффективность дооперационной морфологической диагностики представлена в таблице 12.

Таблица 12

Вид забора	Результаты морфологического исследования (%)
------------	--

материала для морфологического исследования	Отсутствие верификации	Подозрение на рак	Рак
Пункция заднего свода	32,1	9,1	58,8
Пункция периферических	52,5	5,1	42,4
Аспирационная биопсия асцит, жидкости.	40,4	10,7	48,9

Анализируя полученные данные можно говорить, что эффективность дооперационной морфологической верификации диагноза у больных с местно-распространенными формами рака яичников была чуть больше 50%. Причем с одинаковой эффективностью морфологический диагноз рака яичников был поставлен практически из всех перечисленных точек забора материала.

Глава 4. Эффективность неoadьювантной химиотерапии при лечении у больных с местно-распространенными формами рака яичников.

Удельный вес различных видов лечения у 65 больных с запущенными стадиями рака яичников представлен на рис 4.

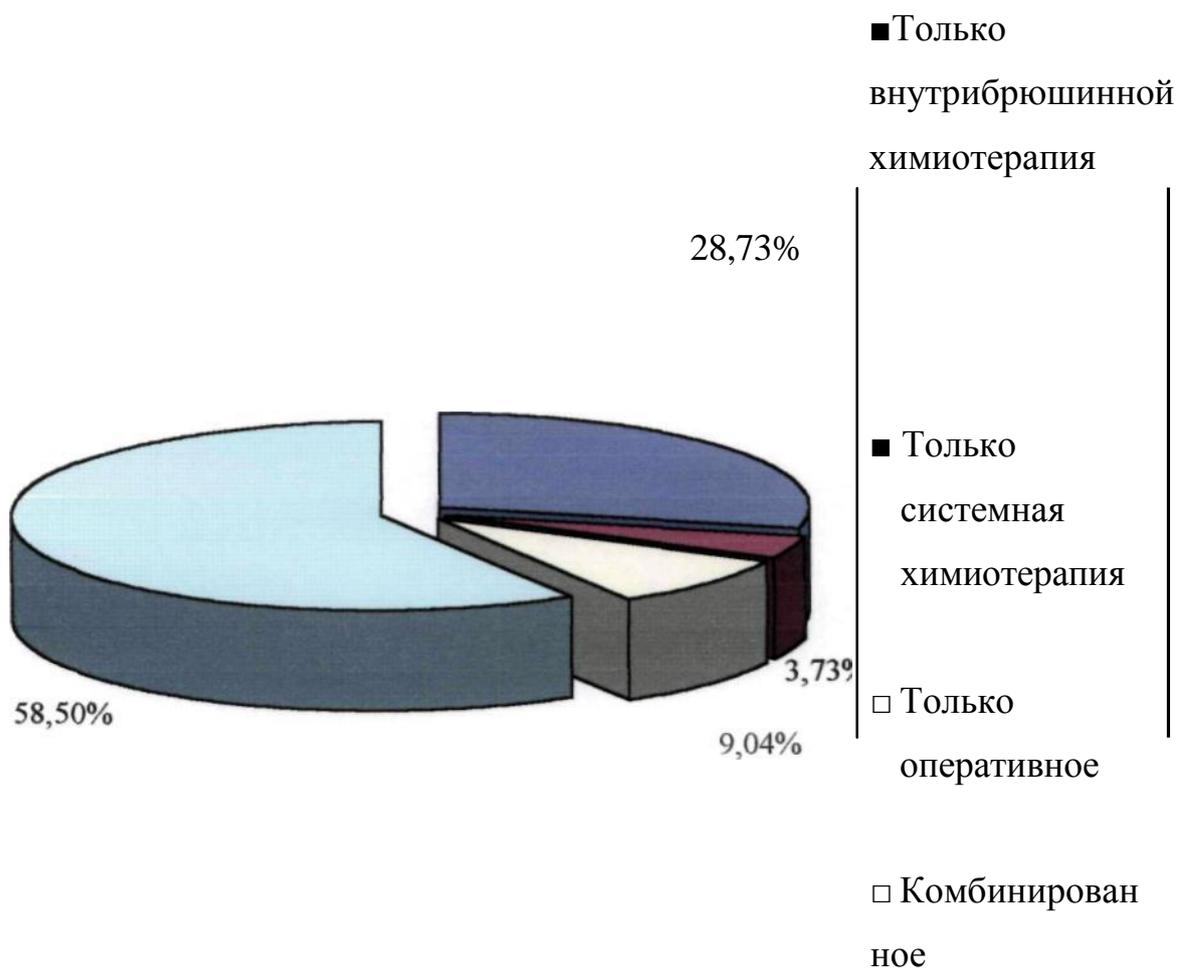


Рис. 4. Удельный вес различных видов лечения у больных с запущенными формами рака яичников (в %).

Анализ полученных данных выявил, что наибольший удельный вес больных с запущенными стадиями рака яичников получили комбинированное-58,5%. Симптоматическое лечение было проведено в 28,73% случаев. В отношении 2 (3,75%) больных проведено только хирургическое вмешательство с забором операционного материала для морфологической верификации диагноза. Распространенность опухолевого процесса и тяжесть состояния больных исключала возможность проведения дополнительного специфического лечения в послеоперационном периоде, помимо симптоматического лечения. Только химиотерапевтическое лечение проведено 38 (58,5%) больным. Оценка эффективности лечения распространенных форм рака яичников проведена у 65 больных, которые были разделены на 2 группы.

I группа 35 больным провели внутрибрюшную химиотерапию по схеме – цисплатин-по 25мг 1-,2-,3-,4- дни, и циклофосфан 800 мг 4-й день.

II контрольная группа: 30 больным провели системная полихимиотерапия по схеме цисплатин 75 мг /м², циклофосфан -600 мг/м², доксорубицин-40 мг/м², и наблюдали эффективности внутрибрюшной химиотерапии при местно-распространенном раке яичников.

По возрасту, общему состоянию, гистологической структуре и степени дифференцировки группы были сравнимыми, причем в первой группе III стадий было 12 (30%), в то время как во второй - 15 (21%). Несмотря на то, что у всех пациенток был асцит, оценка его количества, которая была проведена с помощью ультразвукового исследования, показала, что по количеству свободной жидкости более 5 л преобладали больные из группы с предоперационной химиотерапией 26 (67,4%), в то время как во II группе таких больных было 27(38,9%).

В процессе работы было выполнено тестов на содержание в крови у больных опухолевого маркера СА-125. Начальный средний уровень его в первой группе был $1230,6 \pm 138,5$ Ед/мл, т.е. в 1,3 раза выше, чем во II группе, где он составил $916,2 \pm 110,7$ Ед/мл.

Таким образом, первая группа больных перед началом лечения была клинически более тяжелой, с неблагоприятными прогностическими признаками.

После комплекса диагностических мероприятий всем 35 больным первой группы были проведены 140 курсов внутрибрюшинной неоадьювантной полихимиотерапии.

Анализ динамики величины СА-125 у больных после проведения неоадьювантной химиотерапии показал, что у 27 (78%) больных он снизился на 75% от первоначальных цифр, что является отражением высокой эффективности лечения. На 50-75% маркер уменьшился у 8 (15%) больных. Снижение маркера меньше 50% в процессе неоадьювантной химиотерапии, являющееся менее благоприятным фактором, было отмечено в 7% случаев. Снижение опухолевого маркера наблюдалось у всех больных I группы. Средний уровень опухолевого маркера СА-125, перед операцией внутрибрюшинной неоадьювантной полихимиотерапии I группе достиг $180,6$ Ед/мл, что в 5 раз было меньше, чем в группе системной неоадьювантной химиотерапии перед хирургическим вмешательством.

При сравнении основных характеристик в обеих группах перед оперативным вмешательством обращало на себя внимание, что в группе больных с внутрибрюшинной неоадьювантной терапией улучшился субъективный статус, произошло перераспределение по количеству асцита. Полное его исчезновение, по данным УЗИ, наблюдалось у 24 (69%) больных. Уменьшился объем опухолевых очагов, измеряемый при ультразвуковом исследовании у 31 (89,7%).

Эффективность неоадьювант химиотерапия лечения в изучаемых группах представлена в таблице 13.

Таблица 13

Группы больных	МВ.	2-х летняя БРВ, %	ПР	ЧР	Стабили- зация (%)	Прогресси- рование
I группа	14	20	3,5	10,5	7	3,5
II группа	8	5	1	3,5	3,5	22

Примечание: МВ - медиана выживаемости (мес.)

БРВ - безрецидивная выживаемость (%) ПР - полная регрессия ЧР -
частичная регрессия Анализ полученных данных показал, что удельный вес
общего эффекта

Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

медиана выживаемости больных получившихся внутрибрюшную химиотерапию
составила в среднем 14 мес, безрецидивный период до 13 месяцев у 5 больных, 11
месяцев у 2 больных.

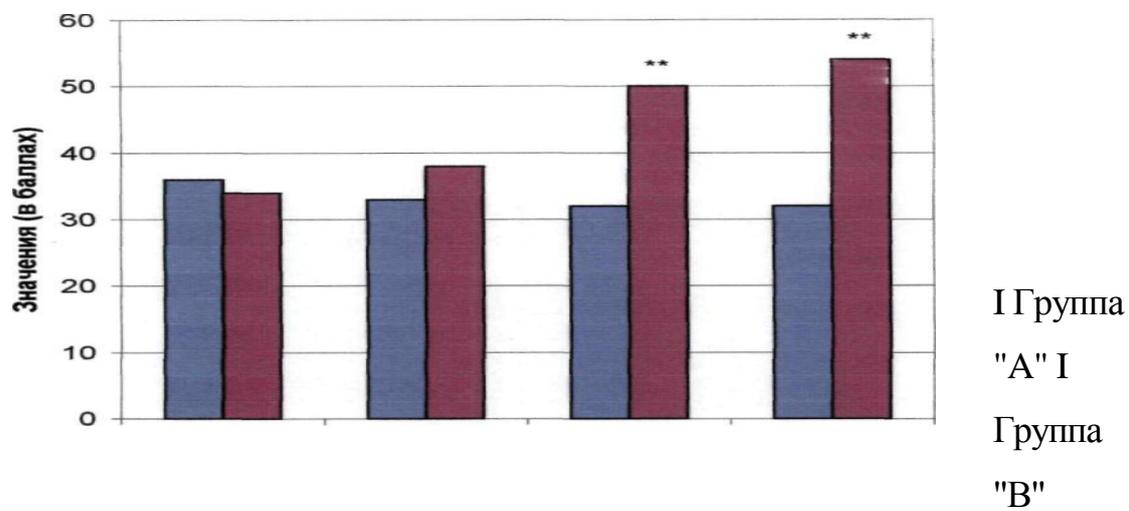
Полная регрессия опухоли наблюдалась у одного больного (3,5%), частичная
регрессия у троих больных 3 (10,5 %), стабилизация у двоих -7,0%,
прогрессирование заболевания у одной больной 3,5%.

Эффективность применения иммуномодуляторов у больных НТВ группы
проводилась на основе оценки динамики индекса Карновского, отражающего
качество и продолжительность жизни больных.

Оценка индекса Карновского проводилась до начала лечения, через 1, 2 и 3
месяца с момента начала лечения. Данные результатов оценки качества жизни на
основании индекса Карновского представлены на рис. 5.

Анализ представленных результатов свидетельствует, что применение
адаптивной иммунотерапии у больных с запущенными стадиями рака яичников на
фоне симптоматической терапии способствует повышению качества жизни этих
больных. На фоне применения препаратов становится возможным наряду с

улучшением качества жизни и увеличение ее продолжительности. Медиана выживаемости в группе ША составила - 3,7 мес; в группе ИПВ - 6,5 мес



Наибольшее число больных - 84,0 % были пери- и постменопаузального возраста.

Результаты морфологического изучения рака яичников у 65 больных с местно распространенными формами этого заболевания выявлена у большинства больных - 36 пациентка (55,3%) - был сероз-сосочковый рак, у 9(13,8) больных муцинозный рак, у 15(23,07%) больных аденокарцинома, у 3(4,6%) больных злокачественная текома и у 2(3,07%) больных недифференцированный рак яичников.

У 13,8 % больных (9 женщины) была диагностирована сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, миокардиодистрофия и др.). У 15,4 % больных (10 человек) имело место ожирение II-III степени. Отягощенная онкологическая наследственность была отмечена только в 18% случаев. При исследовании генеративной функции выявлено, что у большинства больных она была сохранена. У 39 (60%) было от 1 до 5 беременностей и 17% больных более 5 беременностей. При этом 7,8 % больных имели двое родов 27,7% - трое, и 12,3% больных более трех родов. У 64,6% больных было от одного до пяти и более аборт. Только 23% не имели беременностей, что согласуется с данными тех авторов, которые также не отмечали нарушений генеративной функции у больных раком яичников.

Среди гинекологических заболеваний у больных с местно распространенными раком яичников чаще всего отмечались воспалительные процессы матки, придатков матки - 21,28% и эрозии шейки матки - 14,36%. В 36,18% случаев больных получали консервативное или оперативное лечение по поводу выявленной гинекологической патологии; в 11,7% случаях лечение не проводилось.

Таким образом, у больных с запущенными формами рака яичников отмечается выраженная сопутствующая патология в виде обменно-эндокринных нарушений, заболеваний сердечно-сосудистой системы, высоким удельным весом

воспалительных заболеваний гениталий, что согласуется с данными М. А. Романова (1960), И. Д. Нечаевой (1987).

Наибольший удельный вес больных с запущенными стадиями рака яичников получили комбинированное-58,5%. Симптоматическое лечение было проведено в 28,73% случаев. В отношении 2 (3,75%) больных проведено только хирургическое вмешательство с забором операционного материала для морфологической верификации диагноза. Распространенность опухолевого процесса и тяжесть состояния больных исключала возможность проведения дополнительного специфического лечения в послеоперационном периоде, помимо симптоматического лечения. Только химиотерапевтическое лечение проведено 38 (58,5%) больным.

В первой группе с IV стадией было 12 (30%) больных, в то время как во второй - 15 (21%) больных. Несмотря на то, что у всех пациенток был асцит, оценка его количества, которая была проведена с помощью ультразвукового исследования показала, что по количеству свободной жидкости более 5 л преобладали больные из группы с предоперационной химиотерапией 26 (67,4%), в то время как во II группе таких больных было 27 (38,9%).

В процессе работы было выполнено тестов на содержание в крови у больных опухолевого маркера СА-125. Начальный средний уровень его в первой группе был $1230,6 \pm 138,5$ Ед/мл, т.е. в 1,3 раза выше, чем во II группе, где он составил $916,2 \pm 110,7$ Ед/мл.

Таким образом, первая группа больных перед началом лечения была клинически более тяжелой, с неблагоприятными прогностическими признаками.

После комплекса диагностических мероприятий всем 35 больным первой группы были проведены 140 курсов внутрибрюшинной неoadьювантной полихимиотерапии.

Анализ динамики величины СА-125 у больных после проведения неoadьювантной химиотерапии показал, что у 51 (78%) больных он снизился на 75% от первоначальных цифр, что является отражением высокой эффективности лечения. На 50-75% маркер уменьшился у 10 (15%) больных. Снижение маркера меньше 50% в процессе неoadьювантной химиотерапии, являющееся менее благоприятным фактором, было отмечено в 7% случаев. Снижение опухолевого маркера наблюдалось у всех больных I группы. Средний уровень опухолевого маркера СА-125, перед операцией внутрибрюшинной неoadьювантной полихимиотерапии I группе достиг 180,6 Ед/мл, что в 5 раз было меньше, чем в группе системной неoadьювантной химиотерапии перед хирургическим вмешательством.

При поступлении больных онкомаркер СА-125 составлял от 18 до 10 000 ед/мл, после полного проведенного лечения составлял от 16,5 до 36,0 ед/мл. Индекс Карновского, отражающий качество жизни больных при поступлении от 60% до 80%, после проведенного лечения у 29 больных (71%) больных наблюдалась повышение качество жизни до 90%.

Определение степени работоспособности с использованием шкалы ВОЗ после проведенного лечения: у 28 (67,5%) больных степень работоспособности составила 1-2 балл.

При сравнении основных характеристик в обеих группах обращало на себя внимание, что в группе больных с внутрибрюшинной неoadьювантной терапией улучшился субъективный статус, произошло перераспределение по количеству асцита. Полное его исчезновение, по данным УЗИ, наблюдалось у 24 (69%) больных. Уменьшился объем опухолевых очагов, измеряемый при ультразвуковом исследовании у 31 (89,7%).

Анализ полученных данных показал, что удельный вес общего эффекта лечения оценивалась по следующим параметрам: медиана выживаемости больных получившихся внутрибрюшную химиотерапию составила в среднем 14 мес, безрецидивный период до 13 месяцев у 5 больных, 11 месяцев у 2 больных.

Полная регрессия опухоли наблюдалась у одного больного (3,5%), частичная регрессия у троих больных 3 (10,5 %), стабилизация у двоих -7,0%, прогрессирование заболевания у одной больной 3,5%.

По нашим исследованиям выявили что, при местно распространенном раке яичников проведение внутрибрюшную химиотерапию опухолевые местные метастазы уменьшаются, опухоль становится резектабельным, увеличивается возможность радикальной операции. Связи с этим увеличивается выживаемость и качества жизни больных, увеличивается без рецидивный период. Проведенные нами исследования показали, что у больных с местно-распространенном раком яичников наиболее эффективным является внутрибрюшная химиотерапия по сравнению с системной химиотерапией.

Актуальным остается вопрос по поиску путей увеличения продолжительности и качества жизни у самой тяжелой категории больных с местно распространенном раке яичников, которые в силу тяжести общего заболевания получают только симптоматическое лечение. Применение внутрибрюшной химиотерапии больных с местно-распространенном раком яичников на фоне симптоматической терапии способствует повышению качества жизни этих больных с 34 % до 54% по шкале Карновского и удлинению медианы выживаемости до 6,5 месяцев. В группе больных, которые системную химиотерапию получали она составила 3,7 месяцев.

Таким образом, в Самаркандской области выявлены негативные тенденции в развитии рака яичников. Полученные данные позволили обосновать, что одной из приоритетных задач является разработка и внедрение на региональном уровне программы профилактики и ранней диагностики рака яичников для женщин перименопаузального и постменопаузального возраста для амбулаторно-поликлинических учреждений. Комбинированное лечение больных с местно-распространенном раком яичников перименопаузального и постменопаузального периода целесообразно начинать с неoadьювантная внутрибрюшная химиотерапии, позволяющей улучшить общую эффективность лечения. Назначение адаптивной иммунотерапии при

симптоматическом лечении больных с местно-распространенным раком яичников повышает качество жизни и удлиняет выживаемость этих больных.

ВЫВОДЫ

1. Существующая амбулаторно-поликлиническая система диагностических и профилактических мероприятий по выявлению рака на ранних стадиях является малоэффективной: регулярные профосмотры проходили только 37% больных, первичная диагностика рака яичников смещена на онкогинекологические стационары. Отсутствуют программы гинекологической помощи, связанные с пери- и постменопаузальным возрастом, где в 84% реализуются запущенные стадии рака яичников.
2. Основными клиническими факторами риска рака яичников у женщин пери- и постменопаузального периода являются: обменно-эндокринные нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы, воспалительные процессы придатков матки, шейки матки, количество беременностей 4 и более, аборт 3 и более в анамнезе, поздняя менопауза.
3. Комбинированное лечение больных с местно-распространенным раком яичников пери- и постменопаузального периода целесообразно начинать с неоадьювантная внутрибрюшная химиотерапии, позволяющей улучшить эффективность лечения.
4. при местно распространенном раке яичников проведение внутрибрюшной химиотерапии позволяют уменьшить опухолевые местные метастазы, первичная опухоль становится резектабельным, увеличивается возможность радикальной операции. В связи с этим увеличивается выживаемость и качества жизни больных, увеличивается без рецидивный период.
5. Применение системной химиятерапия у больных местно распространенным раком яичников. Наиболее эффективным является внутрибрюшная химиотерапия по сравнению с системной химиотерапией.
6. Анализ динамики величины СА-125 у больных после проведения неоадьювантной внутрибрюшинной химиотерапии показал, что у 28 (78%) больных он снизился на 75% от первоначальных цифр, что является отражением высокой эффективности лечения. На 50 % маркер уменьшился у 7 (22%) больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании результатов проведенного научного исследования органам управления здравоохранения предлагается использовать информацию о влиянии организационно-методического фактора на уровень заболеваемости, смертности и выживаемости больных раком яичников для обоснования необходимости разработки и принятия на региональном уровне программы профилактики и диагностики рака яичников у женщин пери- и постменопаузального возраста.
2. В условиях женских консультаций все женщины пери- и постменопаузального периодов должны проходить комплексное гинекологическое обследование, включающее бимануальный, ректо-вагинальный осмотр, УЗИ малого таза не реже одного раза в год.
3. Комбинированное лечение больных с местно-распространенными формами рака яичников целесообразно начинать с внутрибрюшинной неоадьювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.
4. Снижение опухолевого маркера СА-125 до 180 Е/мл после проведенной неоадьювантной внутрибрюшинной химиотерапии перед операцией является благоприятным прогностическим фактором в плане выполнения
5. Внедрение анализа Са 125 в крови больных местно распространенном раке яичников позволит нам, оценить динамической эффективности проведенных курсов внутрибрюшинной химиотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных опухолей яичника / Е. М. Аксель, В. П. Козаченко, Т. И. Ушакова. - Москва, 2001. - 38 с.
2. Анализ состояния онкогинекологической помощи населению в республике Саха (Якутия) / Е.М. Аксель, Л. Н. Афанасьева, Н. С. Киприянова и др. // Современная онкология. - 2003 г. - т. 5. - №3. - С. 100-101.
3. Блюменберг А. Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза). Дис. на соискание ... докт. мед. наук / А. Г. Блюменберг. - Москва, 2002.
4. Блюменберг А. Г. Паллиативное лечение при прогрессировании рака яичников / А. Г. Блюменберг // International Journal of Gynecological Cancer. - 2002. - V. 12. - №5-6. - С. 559.

5. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. - Л., 2002.

- С. 464-466.
6. Ю.Бохман Я.В. Полинеоплазии органов репродуктивной системы / Я. В. Бохман, Е.П. Рыбин. - СПб.: Нева-Люкс, 2001. - 240 с.

7.П.Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. — СПб.:ООО Издательство Фолиант, 2002. - 542 с.
- 8.Винокуров В.Л. Лучевая терапия у больных раком яичников / В. Л. Винокуров // Практическая онкология. - 2000. - N 4. - С. 38-41.
- 9.Винокуров В.Л. Ca-125 in the diagnosis, monitoring management and follow-up of patients with ovarian tumors / В. Л. Винокуров, А. Д. Дударев, Л. Е.

Юркова, В.И. Лапченков // Eur. J. Gynecol. Oncol. - 2003.- Vol. XII. - Suppl. 142.

10.3.О.Головизнин М.В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой агрессии/М.В. Головизнин // Иммунология. - 2001. - № 6. - С. 4-10.

11.Горбунова В.А. Лекарственное лечение рака яичников: стандарты и перспективы / В.А. Горбунова // Современная онкология. - 2000. - Т. 2. - №4.-С. 87-97.

12.Долгих В.Т. Опухолевый рост. Избранные лекции: Учебное пособие для студентов медицинских вузов/В.Т. Долгих. - Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НТМА, 2001. - 81с.

13.Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников / К.И. Жордания // Современная онкология. - 2000. — Т. 2. - N 2. - С. 29-37.

14.Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. (Статистические материалы). - Москва, Минздрав РФ, 2001..- 285 с.

15.Земсков В.М. Клиническая иммунология / В.М. Земсков, А.М. Земсков, СП. Караулов. - Москва: Мирис. - 2000. - 397 с.

16.Змушко Е.И. Клиническая иммунология / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. - СПб - Москва - Харьков - Минск: «Питер», 2001. - 574 с.ИИ

17.Избранные лекции по клинической онкологии / В.И. Чиссов,

- С.Л. Дарьялова, Б.Я. Алексеев и др.; Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. - Москва, 2000. - 736 с.
- 18.Кадакидзе З.Г. Особенности иммунного статуса у онкологических больных / З.Г. Кадакидзе, Т.Н. Заботина, О.В. Короткова // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 296.
- 19.Коростелев С. А. Противоопухолевые вакцины/С. А. Коростелев// Современная онкология. - 2003. - т.5. - №4. - С. 160-162.
- 20.Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. - 443 с.
- 21.Лужников Е.А. Детоксикационная терапия. Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, С.Г. Мусселиус. - Санкт-Петербург: изд-во «Лань», 2002. -192 с. 57.Лучевая терапия в комплексном лечении рака яичников / А. В. Бойко, Г.
- 22.Макаров О. В. Иммуноterapia аутологичными иммуномодуляторами в комплексном лечении рака яичников/О. В. Макаров/ТМатериалы 2 Российского форума «Мать и дитя». -Москва, 2000. - С. 240.
- 23.Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун // - Москва: Медицина, 2000.-554 с.
- 24.Новикова Е. Г., Корнеева И. А. Неoadьювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против»/ Е. Г. Новикова, И.

- А. Корнеева//Современная онкология - 2003. - т.5. - №1. - С. 11-17.
- 25.Онкогинекология: Руководство для врачей / З.Ш. Гилязутдинова, М.К. Михайлов, Р.Ф. Бахтиозин и др.; Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой, М.К. Михайлова. - Москва: МЕДпресс, 2000. - 384 с.
- 25.Орлова Р. В. Современное стандартное лечение больных раком яичников/Р. В. Орлова// Практическая онкология. - 2000. - №4. - С. 42-43.
- 26.Павлова З. В. Изменения иммунного статуса больных раком матки, яичников на фоне ингибиторов кининогена, включенных в схему обезболивания в интра- и послеоперационном периоде/З. В. Павлова//Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, 2001. - №2. - С. 31-35.
- 27.Переводчикова Н. И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики/Н. И. Переводчикова// Современная онкология. - 2001. - №2. - т. 3. - С. 66-69.
- 28.83.Поддубная И. В. Достижения современной химиотерапии/И. В.Поддубная// Современная онкология. - 2003. - №2. - т. 3. - С. 49-58.
29. Полякова В.А. Онкогинекология: руководство для врачей/В.А. Полякова. - Москва: Медицинская книга, 2001. - 192 с.
30. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica/О.Ю. Реброва. - Москва: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
31. Ройт А. Иммунология: Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. - Москва: Мир, 2000. - 592 с.

- 32.Сергеева Н. С. Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных с распространенным раком яичников: Методическое пособие для врачей/Н. С. Сергеева; МНИОИ им. П. А. Герцена. - Москва, 2002. - 29 с.
33. Тюляндин С.А. Лечение больных распространенным раком яичников / С.А. Тюляндин // Материалы V ежегодной Российской онкологической конференции, Москва, 17-29 ноября 2001 года. - С. 18-20.
34. Тюляндин С.А. Рак яичников / С.А. Тюляндин. - Москва, 2001. 63 с.
- 35.Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии / С.А. Тюляндин // Практическая онкология. - 2000. - N 4. - С. 32.
36. Урманчеева А. Ф., Кутушева Г. Ф. Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей/ А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева. - СПб.: ООО «Издательство Н-Л»,. - 2001. - 156с.
- 37.Урманчеева А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников / А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова // Практическая онкология. -2000.-N4.-С. 7-13.
- 38.Хайтов Р.М. Иммунология / Р.М. Хайтов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. - Москва: Медицина. - 2000. - 440 с.
- 39.Хайтов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 2000. - № 1. -С. 61-64.
- 40.ПО. Харитонова Т. В. Современные стандарты лечения рака яичников/ Т. В. Харитонова//Современная онкология. - 2003. - №2. - т. 5. - С. 44-47.
- 41.Харитонова Т. В. Таксотер при лечении распространенного рака яичников/Т. В. Харитонова/УСовременная онкология. - 2002. - т.4. - № 3. -С. 137-142.
- 42.Харитонова Т.В. Опухоли яичников: клинические проблемы / Т.В. Харитонова // Русский Медицинский журнал. - 2001. - N 2. - С. 7-12.
- 43.Хирургические аспекты лечения злокачественных опухолей яичников /

В.Г. Черенков, С.В. Байдо, В.В. Иванченко, О.Ю. Субботина // Материалы научно-практической конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников, Великий Новгород, 17-18 мая 2001 г. - Санкт-Петербург, 2001. - С 112.

44.Чернецова Л.Ф. Динамика иммунопатологических синдромов у больных распространенным раком молочной железы / Л.Ф. Чернецова, О.Н. Матвеева // Тюменский медицинский журнал. - 2003. - № 3-4. — С 93-94.

45.A phase I study of paclitaxel, carboplatin, and liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / P.G. Rose, B.E. Greer, M. Markman, et al. // Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. - Abstract 1531.

46.A Phase II Study of Topotecan, Carboplatin and Paclitaxel as Front Line Treatment in Suboptimal Advanced Epithelial Ovarian Cancer (AEOC) / G. Bolis, G. Scarfone, C. Sciatta, et al. // Proc. ASCO. - 2000. - P. 1543.

47.Boggs W. Topotecan Effective in Recurrent Ovarian Cancer / W. Boggs// J. Clin. Oncol. -2000. -Vol. 18.-P. 1062-1067.

48.Bookman M. Biologic and immunologic therapy of ovarian cancer / M. Bookman, J.S. Berek // Hematol. Oncol. Clin. North Am. - 1992. - Vol. 6. -P. 941-965.

49.Bookman M.A. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy / M.A. Bookman // Oncologist. - 1999. - Vol. 4 (2). - P. 87-94.

50.Bourne T.H. Ovarian cancer screening / T.H. Bourne, K. Reynolds, S. Campbell // Curr-Opin-Radiol. - 1991. - Vol. 3 (2). - P. 216-224.

51.CA 19-9, CA 125, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen in differentiating ovarian cancer from benign tumors / M. Inoue, M. Fujita, A.

52.Nakazawa, et al. // Obstet-Gynecol. - 1992. - Vol. 79. - N 3. -P. 434-440.

Cbi D.S. Ovarian cancer/D. S. Cbi// Gynecol. Oncol. - 2001. - P. 241-64.

53. Cisplatin-docetaxel in First Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A GINECO Phase II Trial / J.P. Guastalla, J.M. Ferrero, V. Dieras, et al. // Proc. ASCO. - 1999. - Vol. 18. - A. 1444.
54. Conte P. F. Ovarian cancer: optimal chemotherapy in relapsed disease / P. F. Conte / ZESMO Educational Book. - 2000. - P. 145-149.
55. Docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer / V. Gorbounova, S. Khokhlova, N. Orel, et al. // Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000. - New Orleans, Louisiana, 2000. - Abstract 1536.
56. Gore M. Treatment of Relapsed Epithelial Ovarian Cancer. ASCO / M. Gore // Education book. - 2001. - P. 468-476.
57. Harper P. State of the art: Current clinical practice for gynecologic cancer / P. Harper // Abstr. an educational symposium on improving quality of life and treatment for cancer patients. Sep. 2000, Seville, Spain. - P. 33-34.
58. High activity of epirubicin, cisplatin, protracted venous infusional (PVI) 5-fluorouracil (ECF) after platinum and taxanes in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC) / A. Webb, R. A'Hern, M. Everard, et al. // Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. - Abstract 1566.
59. Markman M. Second line treatment of ovarian cancer / M. Markman, M.A. Bookman // The Oncologist. - 2000. - Vol. 5. - P. 26-35.
60. McGuire W.P. Epithelial ovarian cancer / W.P. McGuire // Proc. ASCO 2000 Educational Book. - 2000. - P. 541 -546.
61. Mitoxantrone plus Paclitaxel: A Highly active Salvage Regimen for Heavily Pretreated Ovarian Cancer / M. Janat, CM. Kurbaeker, D. Rein, et al. // Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - A. 1518.
62. Ozols R.F. Ovarian Cancer: Current Status and Future Directions / R.F. Ozols // In: Progress in Anticancer Chemotherapy / Ed. by D. Khayat and G.N. Hortobagye. SpringerVerlage France, 2000. - P. 135-144.

- Phase II Trial of Weekly Single Agent Paclitaxel in Platinum and Paclitaxel Refractory ovarian cancer / M. Markman, M.E. Baker, J.B. Hall, et al. // Proc. ASCO - 2000. - Vol. 19. - A. 1567.
63. Phase III trial of cisplatin or paclitaxel vs their combination in suboptimal stage III and IV epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology group study / F. Muggia, M. Brady, G. Sutton, et al. // Proc. ASCO. - 1997. - Vol. 16. - A. 352.
64. The Gynecologic Oncology Group experience in ovarian cancer / G.J.S. Rustin, A.E. Nelstrop, S.M. Bentzen, et al. // Annals of Oncology. - 1999. - Vol. 10. - P. 1-7.
65. The Use of G-CSF in Ovarian Carcinoma Patients Receiving Docetaxel (Taxotere): A Pilot Study / K. Ghosh, K.P. Murray, L.A. Padulla-Puz, et al. // Proc. ASCO. - 1999. - Vol. 18. - P. 1448.
66. Use of tumor markers in monitoring the course of ovarian cancer / G.J.S. Rustin, A.E. Nelstrop, S.M. Bentzen, et al. // Ann. Oncol. - 1999. - Vol. 10. - Suppl. 1. - P. 21-27.
67. Vermorken J.B. The role of anthracyclines in epithelial ovarian cancer / J.B. Vermorken, P.G. Harper, M. Buyse // Ann. Oncol. - 1999. - Vol. 10. - Suppl. 1. - P. 43-50.
69. Саргсян С. А., Кузнецов В. В., Шабанов М. А., Лебедев А. И. и др.. Аденокарцинома шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2006. - Т. 17. - №3. - С. 43-48.
70. Ставицкий Р. В. Аспекты клинической дозиметрии. М. : МНПИ, 2000. - 388 с.
71. Столярова И. В., Винокуров В. Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. - Т. 3. - № 3. - С. 220-227.
72. Сурова Н. В., Кирсанов В. Н., Панова Е. Я. Рецидивы рака шейки матки // Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д, 2005. - Т. 2. - С. 436.

73. [Титова В. А.](#) Современная лучевая терапия опухолей женской половой сферы // Клиническая онкогинекология / под ред. В. П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. - С. 316-356.
74. [Титова В. А.](#), [Харченко Н. В.](#), [Столярова И. В.](#) Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. М.: Медицина, 2006.- 160 с.
75. [Ульрих Е. А.](#), [Тамбиева З. А.](#), [Урманчеева А. Ф.](#), [Моисеенко В. М.](#) Качество жизни больных раком шейки матки I, II стадий после радикальных методов лечения // Вопр. онкол. 2007. - Т. 53. - № 5. - С. 717-721.
76. [Урманчеева А. Ф.](#), [Мерабишвили В. М.](#), [Сельков С. А.](#) и др.. [Эпидемиология](#) и диагностика рака шейки матки // [Акушерство](#) и гинекология. -2001. Т. XLX. - Вып. 1. - С. 80-86.
77. [Фролова Е. Л.](#) Дистанционная лучевая терапия больных раком шейки матки как самостоятельный метод лечения : автореф. дис. .канд. мед. наук. - М., 2001.-27 с.
78. [Хансон К. П.](#), [Имянитов Е. Н.](#) Современные представления о [канцерогенезе](#) рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. - Т .3. - № 3. -С. 145-155.
79. [Харитоновна Т. В.](#) Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Современная онкология. 2004. - Т. 6. - № 2. - С. 51-54.
80. [Харитоновна Т. В.](#) Возможности лекарственной терапии рака шейки матки // Современная онкология. 2005. - Т. 7. - № 3. - 135-141.
81. [Чиссов В. И.](#), [Дарьялова С. Л.](#) (отв. редактор). Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000. - 736 с.
82. [Чиссов В. И.](#), [Дарьялова С. Л.](#) [Клинические](#) рекомендации // Онкология. М.: [ГЭОТАР](#) - Медиа, 2006. - 720 с.

83. [Чиссов В. И.](#), Старинский В. В., [Петрова Г. П.](#) Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году. М., 2007. - 186 с.
84. [Чиссов В. И.](#), Старинский В. В., [Петрова Г. В.](#) Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и [смертность](#)). М., 2008. - 248 с.
85. [Шакирова Э. Ж.](#), Муллагалиева А. М., [Хасанов Р. Ш.](#), Сухорукова Л. К. Местно-распространенный рак шейки матки: проблемы [диагностики](#) и лечения // Казанский медицинский журнал. 2007. - Т. - 88. - № 6. - С. 627-630.
86. Bartke A., Brown-Borg H., Mattison J. et al.. Prolonged longevity of hypopituitary mice // Exp. Gerontol. 2001. - Vol. 36. - P. 21-28.
87. Battalora M. St. J., Spadling J. W., Szczesniak C. J. et al.. Age dependent skin tumorigenesis and transgene expression in the Tg. AC (v-Haras) transgenic mice // Carcinogenesis. - 2001. - Vol. 22. - P. 651-659.
88. Beskow C., Kanter L., Holgersson A. et al.. Expression of DNA damage response proteins and complete remission after radiotherapy of stage I B II A of cervical cancer//Brit. J. Cancer. 2006. - Vol. 94. - P. 1683-1689.
89. Bosch F. X., Lorincz A., Munoz N. et al.. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. 2002. - Vol. 55. -P. 244-265.
90. Burd E. M. // Clin. Microbiol. Rev. 2003; 16: 1-17.
91. Brychtova S., Brychta T., Sedlakova E., Kolar Z., Protooncogene c-myc in uterine cervix carcinogenesis //Neoplasma. 2004. - Vol. 51. - P. 84-89.
92. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII / Ed. By D. M. Parkin, S. L. Whelan, J. Ferlay et al. // IARC Sci Publ. No. 143. - Lyon, 2005.

93. Carrilho C., Gouveia P., Cantel M. et al.. Characterization of human papillomavirus infection, P53 and Ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women // *Pathol. Res. Pract.* 2003. - Vol. 199. - P. 303-311.
94. Chavez-Bianco A., Perez -Sanchez V., Gonzalez-Fierro A. et al.. HER-2 expression in cervical cancer as a potential therapeutic target // *BioMedCentral Cancer*. 2004. - Vol. 4. - P. 59.
95. Da Silva D. V., Eiben G. L. Fausch S. C. et al.. Cervical cancer vaccines: emerging concepts and developments // *J. Cell. Physiol.* 2001. - Vol. 186. -P. 169-182.
96. Duenas-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez-Enciso A. et al. // *Ann. Of Oncol.* -2003. -Vol. 14(8).-P. 1278-1284.
97. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D. M. GLOBOCAN 2004: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0 /IARC Cancer Base No.5. Lyon: IARC Press, 2005.
98. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al.. Cancer statistics, 2001 // *CA Cancer J. Clin.* 2001. - Vol. 36. - P. 5115.
99. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-50.
100. Jain D., Srinivasan R., Patel F. D. et al.. Evaluation of p 53 and Bcl-2 expression as prognostic markers in invasive cervical carcinoma stage 2 b\3 patients treated by radiotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2003. - Vol. 88. - P. 22-28.
101. Khor T. H., Tuan J. K., Hee S. W. et al.. Radical radiotherapy with high-dose rate brachytherapy for uterine cervix cancer long — term results // *Australas Radiol.* 2007. - Vol. 51. - № 6. - P. 570-577.
102. Kornovski Y, Gorchev G. // *J. BUON.* 2006. - Vol. 11 (3). - P. 291-297.

103. Mukherjee G., Freeman A., Moore R. et al.. Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2001. - Vol. 11. -P. 187-193.
104. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines // *Technol. Cancer Treat*. 2004. - Vol. 3, № 3. - P. 269-287.
105. Parkin D. M., Pisani P., Ferlay J. Global Cancer Statistics // *Ca Cancer J. Clin*. 2000. - Vol. 49. - No 1. - P. 33-64.
106. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.*- 2005. Vol. 55. - P. 74-108.
107. Renetto L. Guidelines for the management and research in older cancer patients. Proc. of 18 th UICC International Cancer Congress. Oslo- Norway, 2002. -P. 130.
108. Soh L.T., Heng D., Lee I.W. et al.. The relevance of oncogenes as prognostic markers in cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2002. - Vol. 12. -p. 465-474.
109. Suprasert P., Srisomboon J., Kasamatsu T. // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2005. -Vol. 15 (6).-P. 995-1001.
110. Syrjanen K., Syrjanen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. - NY: J. Wiley a. Sons, 2000. 615 p.
111. Till J. E. Quality of survival. In: *Innovations in Radiation Oncology* / Eds. H. R. Wit-hers and L. J. Peters . Berlin: Springer-Verlag.I
112. Tying S. K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response // *J. Amer. Acad. Dermatol*. 2000. - Vol. 43. - P. S18-S26.

113. Wachter S., Gerstner N., Goldner G. et al.. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma // Radiother. Oncol. 2000. - Vol. 54, No 1. - P. 11-19.

114. Weiderpass E. Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist // International conference. Hormonal carcinogenesis. SPb. - 2000. -P. 22-23.

115. World Health Organisation (WHO). Geneva, WHO; 2000.