

РАК ЯИЧНИКОВ: ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Д-р мед. наук, проф. С.А. Тюляндин

Успешное лечение распространенного рака яичников невозможно без выполнения циторедуктивной операции в оптимальном объеме с последующей адекватной химиотерапией первой линии. Химиотерапия второй линии носит паллиативный характер и способна увеличить продолжительность жизни лишь у небольшого числа больных с чувствительным к цисплатину рецидивом заболевания размерами менее 0,5 см.

Важнейшей задачей химиотерапии второй линии является поиск новых активных лекарств, которые могли бы быть использованы в первой линии.

Рак яичников относится к числу наиболее чувствительных к химиотерапии опухолей. При выполнении циторедуктивной операции и дальнейшем назначении химиотерапии первой линии у большинства больных удается достигнуть полной регрессии опухоли с нормализацией опухолевых маркеров. Вместе с тем, результаты 5-летней выживаемости для больных раком яичников III стадии составляют 20–25%, а IV – не превышают 10% [1, 16]. Это означает, что, несмотря на исчезновение всех признаков заболевания, у подавляющего большинства больных в первые 2–3 года после окончания химиотерапии первой линии следует ожидать прогрессирования заболевания, в основном за счет появления внутрибрюшных метастазов. Все эти больные будут нуждаться в проведении химиотерапии второй линии.

ЗАДАЧИ ХИМИОТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Многолетний опыт показывает, что химиотерапия второй линии позволяет контролировать симптомы заболевания у большинства больных, в том числе и резистентных к платине, увеличивать продолжительность времени до прогрессирования и общую продолжительность жизни у отдельных больных с высокой чувствительностью к платине, но не способна приводить к излечению. Таким образом, для подавляющего большинства больных химиотерапия второй линии носит паллиативный характер [15].

ЧТО СЛЕДУЕТ СЧИТАТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Часто у больных раком яичников появлению симптомов прогрессирования предшествует повышение уровня СА-125. Известно, что СА-125 является неспецифическим маркером для рака яичников, его повышение может быть обусловлено продукцией хронически воспаленного мезотелия брюшины после ранее проведенной операции и химиотерапии первой линии [21]. Именно это обстоятельство иногда обуславливает умеренное персистирующее присутствие или повышение уровня СА-125 вскоре после окончания лечения при отсутствии каких-либо признаков болезни. В случае медленно текущей опухолевой прогрессии интервал между повышением уровня СА-125 и появлением других симптомов заболевания может составлять несколько месяцев, а иногда даже и годы. Никто не ставит под сомнение, что рост маркеров является признаком прогрессирования, но, учитывая паллиативный характер химиотерапии второй линии, уместен вопрос о времени назначения химиотерапии.

Сторонники раннего начала химиотерапии считают, что проведение химиотерапии при минимальных (субклинических) объемах опухолевой массы имеет больший шанс достижения клинического эффекта. Противники этого утверждают, что химиотерапия второй линии носит паллиативный характер, и ее проведение у больных с отсутствием симптомов лишь ухудшит общее состояние больной вследствие токсичности, не оказав никакого влияния на прогноз заболевания. До сих пор нет никаких указаний, что лечение больных только с повышенным уровнем СА-125 имеет какие-либо преимущества по сравнению с выжидательной тактикой начала терапии при появлении других признаков заболевания. Ответить на этот вопрос должно рандомизированное исследование Medical Research Council OV-05, в котором больным в случае повышения маркера (при этом уровень маркера неизвестен ни больной, ни ее доктору) либо начинают терапию немедленно, либо показанием к проведению химиотерапии является появление других симптомов прогрессирования заболевания.

До появления результатов этого исследования решение вопроса о начале химиотерапии при повышении СА-125 должно учитывать мнение больной (после ее беседы с доктором), ибо часто эмоциональная тревога пациентки при росте СА-125 является основной причиной немедленного начала терапии. В случае выжидательной тактики не менее важен вопрос: а когда не поздно начать терапию? Частичный ответ на этот вопрос дает исследование Eisenhauer и соавт., которые ретроспективно оце-

нили факторы, предсказывающие эффект проведения химиотерапии второй линии препаратами паклитаксел, доцетаксел, эпирубицин, иринотекан и гемцитабин у 1185 больных [7]. Было определено, что возможность достижения объективного эффекта при проведении химиотерапии второй линии была наибольшей при серозной аденокарциноме, числе опухолевых узлов не более 2 и их размерах не более 5 см. Таким образом, наблюдая большую с серозной аденокарциномой, следует возобновить лечение при размерах опухоли до 5 см в наибольшем диаметре при наличии одного или двух опухолевых узлов или немедленно при обнаружении нескольких мелких видимых очагов.

Естественно, что появление клинических или радиологических признаков болезни после достижения полной регрессии или росте имевшихся после окончания первой линии химиотерапии опухолевых узлов с ухудшением общего состояния являются абсолютными признаками прогрессирования и требуют проведения химиотерапии второй линии. Вместе с тем, нельзя забывать, что при возникновении локального рецидива заболевания может быть рассмотрен вопрос о целесообразности выполнения оперативного вмешательства. К сожалению, очень часто при выполнении операции обнаруживается, что помимо определяемого локального рецидива имеются субклинические диссеминаты по брюшной полости.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ТРЕБУЮЩИХ ПРОВЕДЕНИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Одной из причин затрудненной интерпретации результатов изучения эффективности химиотерапии второй линии является гетерогенность больных, включенных в подобные исследования. Эффективность того или иного противоопухолевого препарата может варьировать от 10 до 40% в зависимости от состава больных, включенных в исследование. Поэтому четкая характеристика больных,

которым проводится химиотерапии второй линии, приобретает важнейшее значение. Выделяют [24]:

1. Рецидивирующий рак яичников, потенциально чувствительный к производным платины. В эту группу входят больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии первой линии с включением производных платины, у которых прогрессирование наступило не ранее чем через 6 мес после прекращения лечения.

2. Резистентный рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии первой линии с включением производных платины, у которых прогрессирование наступило ранее чем через 6 мес после прекращения лечения.

3. Персистирующий рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие частичной регрессии при проведении химиотерапии первой линии с включением производных платины, но у которых сохраняется повышенный уровень СА-125 или имеются определяемые проявления болезни (при клинико-радиологическом исследовании или выполнении операции second look).

4. Рефрактерный рак яичников. В эту группу входят больные, у которых не отмечено эффекта от проведения первой линии химиотерапии с включением производных платины, а также пациенты, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии.

В большинстве исследований при проведении химиотерапии второй линии больных с резистентным, персистирующим и рефрактерным раком яичников объединяют в одну группу, выделяя при этом чувствительные к платине рецидивы заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ К ПРОИЗВОДНЫМ ПЛАТИНЫ

Было показано, что эффективность химиотерапии второй линии зависит от продолжительности интервала между окончанием химиотерапии первой линии и возникновением прогрессирования заболевания. Чем он длиннее, тем больше шанс получения противоопухолевого эффекта при последующем лечении [15]. Наличие рецидива заболевания, потенциально чувствительного к производным платины, предполагает обязательное включение в состав химиотерапии цисплатина или карбоплатина. Поэтому возможно проведение химиотерапии второй линии тем же режимом, использованным ранее при первой линии, или комбинацией производного платины с новым противоопухолевым препаратом (см. раздел «Препараты для проведения химиотерапии второй линии»). В настоящее время даже для больных, чувствительных к производным платины, не

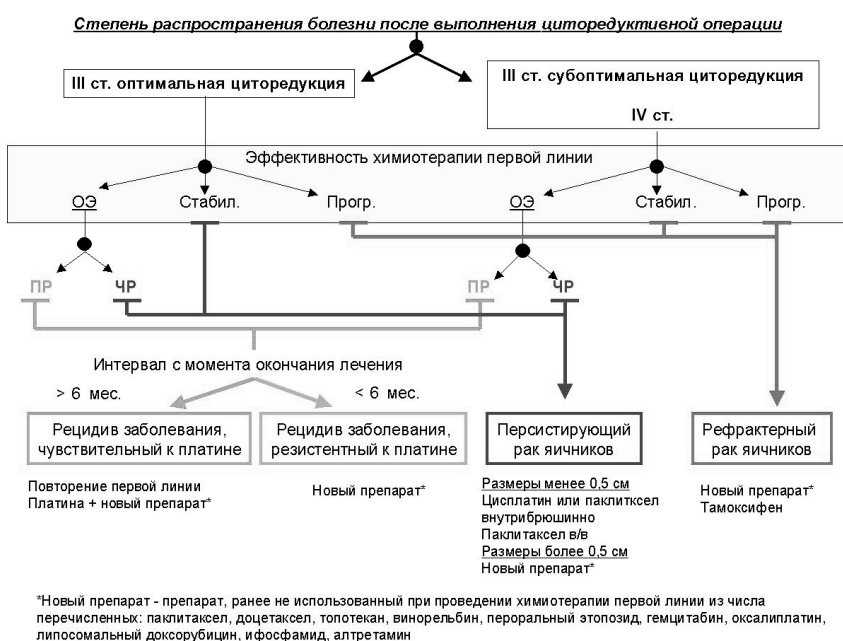


Рис. 1. Выбор химиотерапии второй линии у больных раком яичника, ранее получавших химиотерапию с включением производных платины [15].

показано, что комбинированная химиотерапия имеет преимущества перед монотерапией только цисплатином или карбоплатином.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

В свою очередь больные с персистирующим раком яичников после окончания химиотерапии первой линии (только повышенный уровень СА-125 или наличие микроскопических или макроскопических признаков опухоли при выполнении second-look или обнаружение оставшихся опухолевых масс при КТ или ультразвуковой томографии брюшной полости) могут быть разделены на две группы с различным ожидаемым эффектом от проведения второй линии. Если у больной была выполнена субоптимальная циторедуктивная операция (размеры остаточных опухолевых узлов более 2 см), а после химиотерапии остаются лишь микроскопические или субклинические признаки болезни, то следует предполагать высокую чувствительность опухоли к химиотерапии. В этой ситуации последующее лечение может быть направлено на максимальное увеличение времени до прогрессирования заболевания. Если же в случае оптимальной циторедукции проведение химиотерапии не оказывает существенного влияния на регрессию опухолевых очагов, то следует предположить наличие резистентности к химиотерапии. Целью последующего лечения будет являться определение режима химиотерапии с отсутствием перекрестной резистентности.

Для контроля чувствительной персистирующей опухоли яичников может быть использовано несколько подходов. Один из них – увеличение числа курсов химиотерапии комбинацией или одним из препаратов комбинации, на которой был получен эффект. До сих пор неизвестно, возможно ли с помощью этого подхода увеличить время до прогрессирования заболевания, и если да, то на сколько? Кроме того, как увеличение продолжительности химиотерапии скажется на ее переносимости и качестве жизни? В настоящее время проводится рандомизированное исследование, в котором больным с персистирующим раком яичников назначается либо паклитаксел, либо наблюдение.

У больных с микроскопическими проявлениями болезни после проведенной химиотерапии второй линии изучается роль консолидации с помощью внутрибрюшинной терапии, позволяющей создать в брюшной полости высокую (в 10–20 выше, чем в плазме крови при внутривенном введении) концентрацию противоопухолевого препарата на длительный срок при отсутствии серьезной системной токсичности [14]. О перспективности такого подхода свидетельствует исследование Вагакат и соавт., которые вводили внутрибрюшинно цисплатин в дозе 100 мг/м² и этопозид 200 мг/м² каждые 3 нед (3 курса) [3]. Результаты лечения 40 больных были сравнены с группой исторического контроля, которым было назначено только наблюдение. Было обнаружено, что проведение внутрибрюшинной терапии достоверно увеличивает показатели безрецидивной выживаемости с 36% до 54%. В настоящее время в Европе и США проводится два рандомизированных исследования, ставящих целью определить значение внутрибрюшной терапии у больных с полной клинической

регрессией после проведенной химиотерапии первой линии по сравнению с наблюдением только. Проведение внутрибрюшинной терапии не приводит к улучшению результатов лечения у больных с размерами опухолевых узлов более 1 см [14]. До получения данных рандомизированных исследований проведение внутрибрюшинной терапии следует считать экспериментальным подходом. У больных с чувствительной персистирующей опухолью яичника изучается также значение высокодозной химиотерапии.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РЕЗИТЕНТНЫМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.

Больные с прогрессированием на фоне проводимой химиотерапии первой линии с включением производных платины или коротким (менее 6 мес) интервалом между прекращением химиотерапии и прогрессированием заболевания имеют плохой прогноз. Основной целью проведения химиотерапии второй линии является контроль симптомов заболевания, улучшение общего самочувствия пациентки. Важно, чтобы проводимая в этом случае химиотерапия сама по себе обладала минимальной токсичностью. Для больных этой группы используется монокимиотерапия препаратом, который не был использован при проведении первой линии химиотерапии. Назначение производных платины или комбинаций противоопухолевых препаратов в данном случае не показано.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Арсенал противоопухолевых средств, используемых для проведения химиотерапии второй линии, необычайно велик (табл. 1). Это скорее свидетельство того, что ни один из них не позволяет достигнуть длительных ремиссий у большинства пациенток. Эффективность их колеблется от 12 до 40% при средней продолжительности жизни 9–12 мес.

Наиболее часто в качестве химиотерапии первой линии используется паклитаксел (у тех, кто не получал этот препарат в первой линии). Изучение различных режимов ведения (разовая доза 175 и 135 мг/м², 3 и 24 часовая инфузия) показали, что оптимальным с точки зрения эффективности и токсичности, а также практичности применения является доза препарата 175 мг/м² в течение 3 час [6]. У больных, резистентных к цисплатину, проведение второй линии химиотерапии паклитакселом позволяет достигнуть противоопухолевого эффекта у 20% больных при средней продолжительности жизни 12,5 мес. Доцетаксел – другой представитель таксанов, в дозе 100 мг/м² в течение 1 ч в исследованиях у 25 больных с резистентными к цисплатину – опухолями яичника продемонстрировал объективный эффект у 36% больных при средней продолжительности ремиссии 5 мес [7].

Топотекан – препарат из группы ингибиторов фермента топоизомеразы I, также широко используется для проведения химиотерапии второй линии. Частота противоопухолевого эффекта у больных с чувствительными к производным платины опухолями яичника составила 20%, в то время как при резистентных к цисплатину – 14% при назначении топотекана в дозе 1, мг/м² в/в в течение 5 дней [11].

Таблица. Эффективность противоопухолевых препаратов в качестве химиотерапии второй линии при резистентных к платине опухолях яичника

Автор	Препарат	Количество больных	Объективный эффект	Продолжительность ремиссии	Продолжительность жизни
Eisenhauer [6]	Паклитаксел	407	20%	4,7 мес	12,5 мес
Francis [8]	Доцетаксел	25	35%	5 мес	–
Kudelka [11]	Топотекан	30	14%	8,9 мес	10 мес
Creemers [5]	Топотекан	34	16%	5,4 мес	–
Rose [19]	Этопозид пероральный	41	26%	–	–
Muggia [17]	Доксорубицин липосомальный	35	25%	5,7 мес	11 мес
Bajetta [2]	Винорельбин	24	21%	–	–
Shapiro [22]	Гемцитабин	38	13%	–	–
Chollet [4]	Оксалиплатин	34	26%	–	–
Rustin [20]	Алтретамин	71	40%	8,0 мес	–
Markman [12]	Ифосфамид	41	12%	–	9 мес
Markman [13]	Тамоксифен	102	13%	4,4 мес	–

Пероральный этопозид в дозе 50 мг/м² в течение 14 дней был эффективен у 27% больных с резистентностью к производным платины и у 34% с сохраненной чувствительностью [19]. Липосомальный доксорубицин у 82 больных с прогрессированием после первой линии химиотерапии производными платины и таксанами позволил достигнуть объективного эффекта у 27% больных средней продолжительности жизни для всей группы 11 мес [17]. При назначении винорельбина в дозе 25 мг/м² еженедельно для проведения химиотерапии второй линии у 24 резистентных к производным платины больных частота объективного эффекта составила 21% [2].

Еще одним перспективным препаратом для проведения химиотерапии второй линии является гемцитабин. При лечении 38 больных с прогрессированием после комбинации производных платины и таксанов гемцитабин в дозе 1000 мг/м² 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед объективный эффект был отмечен у 15% пациентов [22]. Оксалиплатин – новое производное платины, продемонстрировавшее отсутствие перекрестной резистентности с цисплатином и карбоплатином. Именно это явилось основанием для изучения эффективности оксалиплатина у больных раком яичника, резистентных или рефрактерных к производным платины. При лечении 34 больных частота объективного эффекта при назначении оксалиплатина составила 26% [4].

Алтретамин, пероральный алкилат, заслуживает пристального внимания при выборе препарата для проведения химиотерапии второй линии. При назначении препарата в суточной дозе 260 мг/м² (за 2 приема) в течение 14 дней 66 больным раком яичников с сохраненной чувствительностью к производным платины (возникновение рецидива через 6 мес и более) частота объективных эффектов составила 46% при средней продолжительности эффекта 8 мес [20]. Не потерял до

сих пор своего значения для проведения химиотерапии второй линии другой алкилирующий препарат – ифосфамид, при использовании которого частота объективного эффекта составляет 14% при средней продолжительности жизни больных 9 мес [12].

Экспрессия рецепторов эстрогенов опухолевыми клетками эпителиального рака яичников стимулировала изучение эффективности тамоксифена. Частота объективного эффекта тамоксифена при назначении в дозе 20–40 мг ежедневно составляет 13% при средней продолжительности эффекта 4,4 мес [13]. Минимальная токсичность препарата делает обоснованным назначение больным с повышением СА-125 как единственным признаком болезни или ослабленным больным с распространенным опухолевым процессом.

Какой же препарат из вышеперечисленных следует использовать для проведения химиотерапии второй линии? На сегодняшний день существует лишь несколько рандомизированных исследований, сравнивающих активность различных цитостатиков при проведении химиотерапии второй линии. Одно из них было посвящено сравнению паклитаксела (114 больных) в дозе 175 мг/м² и топотекана (112 больных) в дозе 1,5 мг/м² 5 дней каждые 3 нед у больных с прогрессированием после лечения цисплатинсодержащими комбинациями [23]. Частота объективного эффекта при использовании топотекана была достоверно выше (20,5 и 13,2% соответственно), однако время до прогрессирования и продолжительность жизни были одинаковыми для обоих препаратов. Частота нейтропении 4 степени составила 79 и 23% для топотекана и паклитаксела соответственно, что ставит под сомнение биоэквивалентность дозировок изученных препаратов. Авторы сделали вывод, что эффективность топотекана не уступает эффективности паклитаксела при проведении химиотерапии первой линии.

В другом исследовании паклитаксел (41 больная) в дозе 175 мг/м² сравнивался с оксалиплатином (45 больных) в дозе 130 мг/м² каждые 3 нед у больных с резистентным раком яичника (интервал менее 6 мес после прекращения химиотерапии первой линии) [18]. Частота объективного эффекта составила 17 и 16% соответственно при одинаковом времени до прогрессирования (14 и 12 нед) и общей продолжительности жизни (37 и 42 нед). Частота серьезных побочных эффектов также была одинаковой для обоих препаратов, что позволило авторам сделать вывод об одинаковой эффективности паклитаксела и оксалиплатина при проведении химиотерапии второй линии.

Сообщены также предварительные исследования еще одного рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность липосомального доксорубицина и топотекана при проведении химиотерапии второй линии у 237 больных раком яичников [9]. Частота объективного эффекта составила 20 и 17% в группе доксорубицина и топотекана соответственно, время до прогрессирования 18 нед в обеих группах и продолжительность жизни 53 и 51 нед. При назначении топотекана чаще наблюдали нейтропению 3–4 степени, анемию и тромбоцитопению, в то время как при назначении липосомального доксорубицина отмечено повышение частоты стоматитов. Полученные результаты свидетельствуют о равной эффективности двух препаратов.

Таким образом, ни одно из проведенных исследований не выявило преимуществ того или иного препарата при проведении химиотерапии второй линии. Однако все исследования продемонстрировали низкую эффективность используемых лекарств и необходимость поиска более активных препаратов.

Как проводить химиотерапию второй линии?

Решение о выборе препаратов для химиотерапии второй линии должно базироваться в первую очередь на определении чувствительности опухоли к производным платины после проведенной химиотерапии первой линии (рисунок). Продолжительность интервала между окончанием терапии первой линии и прогрессированием заболевания более 6 мес свидетельствует о высокой чувствительности опухоли к производным платины. Поэтому таким больным следует назначать комбинацию производных платины и новых препаратов. У отдельных больных с интервалом более 12 мес возможно проведение химиотерапии второй линии той же комбинацией, которая использовалась на этапе индукции. Частота объективного эффекта при использовании комбинации производных платины (чаще карбоплатина ввиду его меньшей токсичности) и новых препаратов составляет 30–50% при средней продолжительности жизни больных 12–14 мес.

У больных с резистентными (интервал менее 6 мес) или рефрактерными к цисплатину опухолями яичника для проведения химиотерапии следует выбирать среди препаратов, ранее не использовавшихся на этапе индукции. Производные платины этим больным не назначаются. В этом случае частота объективного эффекта не превышает 20–25% при средней продолжительности жизни 6–10 мес. Можно ли улучшить результаты лечения больных с

резистентными или рефрактерными опухолями за счет комбинации двух препаратов? Torti и соавт. при проведении химиотерапии первой линии 234 больным с вторично резистентной опухолью назначали либо паклитаксел, либо паклитаксел и эпирубицин [25]. Объективный эффект (54 и 52% соответственно), время до прогрессирования (7,5 и 6,6 мес) и продолжительность жизни (14 и 12 мес) были одинаковыми в обеих группах. Добавление эпирубицина к паклитакселу привело к усилению токсичности, но не обеспечило выигрыша в эффективности проводимой терапии второй линии.

Вместе с тем, в отдельных нерандомизированных исследованиях были получены обнадеживающие результаты. Например, комбинация митоксантрона в дозе 8 мг/м² и паклитаксела в дозе 180 мг/м² каждые 3 нед при лечении 33 больных раком яичников, ранее получавших 2 и более режимов химиотерапии, была эффективна у 25 (69%) больных при медиане времени до прогрессирования 9 мес и общей продолжительности жизни 20 мес [10]. Комбинация обладала серьезной гематологической токсичностью и потребовала назначения Г-КСФ большинству пациенток. Необычная высокая эффективность комбинации требует дополнительного изучения. Однако, как это уже не раз бывало, прекрасные результаты, полученные в нерандомизированных исследованиях при использовании отдельных препаратов или комбинаций, редко подтверждаются в рандомизированных исследованиях. Поэтому на сегодняшний день стандартным считается проведение монокимиотерапии у больных с прогрессированием заболевания и низкой чувствительностью к цисплатину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное лечение распространенного рака яичников невозможно без выполнения циторедуктивной операции в оптимальном объеме с последующей адекватной химиотерапией первой линии. Химиотерапия второй линии носит паллиативный характер и способна увеличить продолжительность жизни лишь у небольшого числа больных с чувствительным к цисплатину рецидивом заболевания размерами менее 0,5 см. Появление новых противоопухолевых препаратов значительно расширило арсенал средств, используемых для химиотерапии второй линии, однако не привело к существенному улучшению результатов лечения. Важнейшей задачей химиотерапии второй линии является поиск новых активных лекарств, которые могли бы быть использованы в первой линии. Примером такого подхода может быть паклитаксел.

Вместе с тем, неудовлетворительные результаты лечения больных с прогрессированием рака яичника стимулируют поиск новых подходов. В настоящее время изучается возможность вакцинотерапии, генной терапии, особенно по замещению мутированного гена p53, моноклональных антител, в частности Герцептина, ингибиторов ангиогенеза и передачи внутриклеточных сигналов отдельно или как добавление к проводимой химиотерапии второй линии. Учитывая хроническое течение рака яичника, можно надеяться, что новые методы лечения обеспечат достижение длительной стабилизации болезни при минимальной токсичности и хорошем общем состоянии больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюляндин С.А. Рак яичников. М., 1996.— 62 с.
2. Bajetta E., Di Leo A., Biganzoli L. et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease.// *J. Clin. Oncol.*—1996.—Vol. 14.—P. 2546–2551.
3. Barakat R., Almadrone L., Venkatraman E. et al. A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide as consolidation therapy in patients with stage II–IV epithelial ovarian cancer Following negative surgical assessment.// *Gynecol. Oncol.*—1998.—Vol. 69.—P. 17–22.
4. Chollet P., Bensamine A., Brienza S. et al. Single agent activity of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer.// *Ann. Oncol.*—1996.—Vol. 7.—P. 1065–1070
5. Cremers G.J., Bolis G., Gore M. et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study.// *J. Clin. Oncol.*—1996.—Vol. 14.—P. 3056–3061.
6. Eisenhauer E.A., ten Bokkel Huinink W.W., Swenerton K.D. et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion.// *J. Clin. Oncol.*—1994.—Vol. 12.—P. 2654–2666.
7. Eisenhauer E.A., Vermorlen J.B., Van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients.// *Ann. Oncol.*—1997.—Vol. 8.—P. 963–968.
8. Francis P., Schneider J., Hann L. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer.// *J. Clin. Oncol.*—1994.—Vol. 12.—P. 2301–2308.
9. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Interim analysis of a phase III randomized trial of doxil/caelyx versus topotecan in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer.// In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting. New Orleans, Louisiana.—2000.—May 20–23.—Abstract 1504.
10. Janat M., Kurbacher C.M., Rein D. et al. Mitoxantrone plus paclitaxel: a highly active salvage regimen for heavily pretreated ovarian cancer. In: program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting. New Orleans, Louisiana.—2000.—May 20–23.—Abstract 1518.
11. Kudelka A.P., Tresukosol D., Edwards C.L. et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5 day induction for refractory epithelial ovarian carcinoma.// *J. Clin. Oncol.*—1996.—Vol. 14.—P. 1552–1557
12. Markman M., Hakes T., Reichman B. et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum resistant disease.// *J. Clin. Oncol.*—1992.—Vol. 10.—P. 243–248.
13. Markman M., Iseminger K.A., Hatch K.D. et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group ancillary report.// *Gynecol. Oncol.*—1996.—Vol. 62.—P. 4–6.
14. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer.// *Semin. Oncol.*— 1998.—Vol. 25.—P. 356–360.
15. Markman M., Bookman M.A. Second-line treatment of ovarian cancer.// *The Oncologist.*—2000.—Vol. 5.—P. 26–35.
16. McGuire W.P., Ozols R.F. Chemotherapy of advanced ovarian cancer.// *Semin. Oncol.*—1998.—Vol. 25.—P. 340–348.
17. Muggia F.M., Hainsworth J.D., Jeffers S. et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation.// *J. Clin. Oncol.*— 1997.—Vol. 15.—P. 987–993.
18. Piccart M., Green J.A., Lacave A.J. et al. Oxaliplatin or paclitaxel in opatients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer gynecology group.// *J. Clin. Oncol.*—2000.—Vol. 18.—P. 1193–1202.
19. Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R. et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.// *J. Clin. Oncol.*— 1998.—Vol. 16.—P. 405–410.
20. Rustin G.J.S., Nelstrop A.E., Crawford M. et al. Phase II trial of oral altretamine for relapsed ovarian carcinoma: evaluation of defining response by serum CA125.// *J. Clin. Oncol.*—1997.—Vol. 15.—P. 172–176.
21. Rustin G.J.S., Nelstrop A.E., Bentzen S.M. et al. Use of tumor markers in monitoring the course of ovarian cancer.// *Ann. Oncol.*—1999.—Vol. 10 (suppl. 1).— P. 21–27.
22. Shapiro J.D., Millward M.J., Rischin D. et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel.// *Gynecol. Oncol.*—1996.—Vol. 63.—P. 89–93.
23. Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael J. et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer.// *J. Clin. Oncol.*—1997.—Vol. 15.—P. 2183–2193.
24. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H. et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study.// *J. Clin. Oncol.*— 1994.—Vol. 12.—P. 1748–1753.
25. Torri V., Floriana I., Tinazzi A. et al. Randomized trial comparing paclitaxel and doxorubicin versus paclitaxel as second line therapy for advanced ovarian cancer patients in early progresion after platinum based chemotherapy. In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting. New Orleans, Louisiana.—2000.— May 20–23.—Abstract 1506.