

8. Rodriguez G.C., Soper J.T., Berchuck A. et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery.

J Clin Oncol 1992;10:1553–60.
9. Wright D.C., Delaney T.F., Buckner J.C. Treatment of metastatic cancer to the brain. In: De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg A.S. eds. Cancer: principles and practice

of oncology. Philadelphia: Lippincott, 1993; p. 2170–86.
10. McGuire W.P., Ozols R.F. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. Semin Oncol 1998;25:340–8.

Первый опыт использования внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространенным раком яичников

А.С. Тюляндина, В.Ю. Буйденко, К.И. Жордания, И.В. Паниченко,
В.В. Кузнецов, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Александра Сергеевна Тюляндина atjulandina@mail.ru

Рак яичников (РЯ) характеризуется поздней диагностикой, преимущественно местным распространением опухолевого процесса в пределах брюшной полости и малого таза и относительно высокой чувствительностью к лекарственной терапии. Внутрибрюшинная химиотерапия (ХТ) позволяет создавать более высокие концентрации химиопрепаратов в брюшной полости по сравнению с системной ХТ и, по данным некоторых исследований, улучшает результаты лечения некоторой части больных с минимальными опухолевыми очагами. В связи с этим актуальным представляется освоение методики проведения интраперитонеальной ХТ, в том числе установки внутрибрюшинного порта, разработки режима и определения спектра его токсичности и безопасности.

Материалы и методы. Представлены предварительные результаты пилотного исследования по изучению применения внутрибрюшинной ХТ у 8 больных распространенным РЯ и маточных труб, которым на I этапе были выполнены оперативные вмешательства в оптимальном объеме. Все пациентки получали ХТ по схеме: внутривенное введение паклитаксела (135 мг/м^2) в 1-й день, внутрибрюшинное введение цисплатина (75 мг/м^2) во 2-й день и внутрибрюшинное введение паклитаксела (60 мг/м^2) на 8-й день. Всего планировалось проведение 6 курсов.

Результаты. На момент анализа результатов 5 из 8 больных получили все запланированные курсы ХТ, 3 пациентки продолжают лечение, в том числе у 1 больной внутрибрюшинный порт был удален после 1-го курса ХТ в связи с выраженным фиброзом по ходу внутрибрюшинного катетера, после чего она продолжила лечение по стандартной внутривенной схеме. Среди явлений местной токсичности преобладали боли в животе I–II степени, возникшие после внутрибрюшинных введений химиопрепаратов. Системная токсичность, в том числе гематологическая, была умеренной, ни в одном случае не являлась причиной жизнеопасных осложнений и не приводила к увеличению интервалов между курсами или отказу от внутрибрюшинной ХТ. При медиане времени наблюдения 10,2 (1,9–24,7+) мес у 1 пациентки выявлено прогрессирование болезни через 12 мес после окончания лечения.

Ключевые слова: рак яичников, внутрибрюшинная химиотерапия, паклитаксел, цисплатин

The first experience with intraabdominal chemotherapy in patients with disseminated ovarian cancer

A.S. Tyulyandina, V.Yu. Buidenok, K.I. Zhordania, I.V. Panichenko,
V.V. Kuznetsov, M.B. Stenina, S.A. Tyulyandin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Ovarian cancer (OC) is characterized by its late diagnosis, mainly local tumor dissemination within the abdomen and small pelvis, and a relatively high susceptibility to drug therapy. Intraabdominal chemotherapy (CT) allows the higher intraabdominal drug concentrations to be produced as compared to systemic CT and, according to the data of some investigations, improves the results of treatment in a few patients with minimal tumor foci. In this connection, it is urgent to master the procedure of intraperitoneal CT, including to place an intraabdominal port, to elaborate a regimen, and to determine the spectrum of its toxicity and safety.

Subjects and methods. The paper gives the preliminary results of a pilot trial using intraabdominal CT in 8 patients with disseminated OC and fallopian tubes who have undergone optimal-volume surgical interventions in stage I. All the patients received CT by the scheme:

intravenous paclitaxel (135 mg/m^2) on day 1, intraabdominal cisplatin (75 mg/m^2) on day 2, and intraabdominal paclitaxel (60 mg/m^2) on day 8. A total of 6 courses were scheduled.

Results. At the analysis of the results, 5 out the 8 patients received all the scheduled courses of CT, 3 patients continued treatment, including 1 patient in whom the intraabdominal port was removed after the first course of CT because of significant fibrosis along the intraabdominal catheter, thereafter she continued to be treated by the standard intravenous scheme. Among local toxicity signs, there was a preponderance of grades 1–2 abdominal pains occurring after the intraabdominal administrations of chemotherapy preparations. Systemic toxicity, including hematological one, was moderate; in any cases it did not cause life-threatening complications or lead to the increase of course intervals or to the refusal of intraabdominal CT. At a median follow-up of 10.2 months (range 1.9–24.7 months or more), one patient was found to have disease progression 12 months of therapy termination.

Key words: ovarian cancer, intraabdominal chemotherapy, paclitaxel, cisplatin

Введение

Рак яичников (РЯ), занимающий 7-е место по заболеваемости и 6-е — по смертности среди злокачественных опухолей у женщин, по-прежнему остается предметом научного интереса многих исследователей [1]. К особенностям этой опухоли относятся длительное бессимптомное течение и, как следствие, поздняя диагностика у большинства больных, сравнительно высокая чувствительность к химиотерапии — ХТ (при использовании стандартных режимов эффективность достигает 70 %), а также преимущественное распространение в пределах брюшной полости [2]. При РЯ, в отличие от ряда других солидных опухолей, за последнее время не произошло сколько-нибудь значимых изменений в подходах к терапии и соответственно ее результатах: на протяжении последних 20 лет стандартом 1-й линии ХТ остается комбинация производных платины и таксанов, обеспечивающая время до прогрессирования 18–22 мес; продолжительность жизни, по данным различных авторов, составляет 38–48 мес [2, 3].

Основными направлениями клинических исследований, посвященных РЯ, на сегодняшний день являются протоколы с использованием новых, в том числе таргетных, препаратов, а также попытки различного рода интенсификации терапии, к которым в известной степени относится и внутривентриальная ХТ. Несмотря на то что идея применения внутривентриальной (в/б) ХТ не является новой (первые попытки использования этого метода описаны более 40 лет назад), активное изучение данного вида лекарственной терапии в последние годы возобновилось.

Теоретические предпосылки в/б терапии РЯ

Как уже упоминалось выше, одной из характерных особенностей данной патологии является преимущественное поражение брюшины. При интраперитонеальном введении концентрация препаратов в брюшной полости может во много раз превышать таковую при системном введении, в частности для препаратов платины — в 25, а при введении таксанов — в 1000 раз [4, 5]. При каждом введении в брюшную полость противоопухолевый препарат проникает в опухолевую

ткань на глубину приблизительно 1 мм, поэтому преимущества данного метода были отмечены только при небольших (1–2 см) опухолевых очагах на брюшине [6]. Иными словами, показания к в/б ХТ ограничены группой пациенток с распространенным РЯ, которым циторедуктивная операция была выполнена в оптимальном объеме. Кроме того, особенностью мезотелия брюшины является обильная его васкуляризация, что обеспечивает интенсивное всасывание веществ перитонеальной поверхностью и поступление их в кровоток [7]. По данным доклинических исследований через некоторое время после в/б введения препараты определялись в кровеносном русле в концентрациях, сопоставимых с таковыми при системном введении, что предполагает не только местное, но и системное воздействие, в том числе и токсическое. Это необходимо учитывать при сочетании в/б и внутривенного (в/в) введения цитотоксических агентов.

Число исследований по изучению в/б ХТ невелико. Кратко остановимся на 3 из них (табл. 1). Исследование GOG 104 включало использование комбинации цисплатина с циклофосфаном, причем больные исследовательской группы получали цисплатин в/б. К моменту окончания исследования оказалось, что результаты лечения сравнимы с таковыми при системном введении платины в сочетании с новым, только появившимся тогда препаратом таксанового ряда — паклитакселом (продолжительность жизни в исследуемой группе составила 49 мес) [8].

В дальнейшем было инициировано исследование по в/б введению цисплатина в сочетании с системным введением паклитаксела (GOG 114). Интерпретация результатов данного исследования оказалась весьма сложной, поскольку в группе в/б ХТ больные получали 2 дополнительных курса карбоплатина АUC-9, что могло повлиять на результаты лечения. Время до прогрессирования в группе в/б терапии составило 27,9 мес, продолжительность жизни — 63,2 мес [9].

Последнее крупное исследование (GOG 172) включало в/б введение не только цисплатина, но и паклитаксела. В этом исследовании были получены максимальные значения медианы продолжительности жизни за всю историю изучения данного вопроса: вре-

Таблица 1. Дизайн исследований по применению в/б ХТ 1-й линии распространенного РЯ

Исследование	Группа		Критерий включения
	контрольная	экспериментальная	
SWOG 8501 / GOG 104 (n = 546) [8]	Pt — 100 мг/м ² в/в в 1-й день + С — 600 мг/м ² в/в в 1-й день; 6 курсов каждые 3 нед	Pt — 100 мг/м ² в/в в 1-й день + С — 600 мг/м ² в/в; 6 курсов каждые 3 нед	III стадия, объем резидуальной опухоли ≤ 2 см
GOG 114 / SWOG 9227 (n = 462) [9]	Pt — 75 мг/м ² в/в в 1-й день + Р — 135 мг/м ² (24 ч); 6 курсов каждые 3 нед	CPt (AUC-9) — в/в 2 курса каждые 4 нед, затем Pt — 100 мг/м ² в/в в 1-й день + Р — 135 мг/м ² в 1-й день; 6 курсов каждые 3 нед	III стадия, объем резидуальной опухоли ≤ 1 см
GOG 172 (n = 415) [10]	Pt — 75 мг/м ² в/в в 1-й день + Р — 135 мг/м ² (24 ч) в/в в 1-й день; 6 курсов каждые 3 нед	Р — 135 мг/м ² (24 ч) в/в в 1-й день + Pt — 100 мг/м ² в/в в 1-й день + Р — 60 мг/м ² на 8-й день; 6 курсов каждые 3 нед	III стадия, объем резидуальной опухоли ≤ 1 см

Примечание. Р — паклитаксел, Pt — цисплатин, CPt — карбоплатин, С — циклофосфан.

Таблица 2. Результаты исследований по применению в/б ХТ 1-й линии распространенного РЯ

Исследование	Время до прогрессирования, мес			Продолжительность жизни, мес		
	контрольная группа	экспериментальная группа	p	контрольная группа	экспериментальная группа	p
SWOG 8501/GOG 104 [8]	Нет данных	Нет данных		41 (34–47)	49 (42–56)	0,02
GOG 114/SWOG 9227 [9]	22,2	27,9	0,01	52,2	63,2	0,05
GOG 172 [10]	18,3	23,8	0,05	49,7	65,6	0,03

мя до прогрессирования составило 23,8, продолжительность жизни — 65,6 мес [10].

Во всех рассмотренных исследованиях показатели безрецидивной и общей выживаемости были лучше в группах с использованием в/б терапии (различия достигали статистической значимости или были близки к таковым). Таким образом, с одной стороны, имеющиеся данные свидетельствуют о несомненной перспективности такого подхода, а с другой — недостатки дизайна, касающиеся главным образом различий в дозах препаратов, пока не позволяют сделать однозначных выводов. Все это поддерживает интерес к данной проблеме и создает почву для продолжения клинических исследований. К сожалению, российские онкогинекологи и химиотерапевты практически не располагают собственным опытом применения в/б ХТ при РЯ. Эти факты и послужили основанием для проведения проспективного пилотного исследования, посвященного изучению использования в/б ХТ при распространенном РЯ (табл. 1, 2).

Результаты

Эффективность

В настоящее время в исследование включены 8 пациенток: 6 — с РЯ III стадии (серозный вариант) и 2 больные раком маточной трубы III стадии. Медиана возраста больных составила 61 (39–70) год. Всем пациенткам на I этапе была выполнена оптимальная циторедуктивная операция и интраоперационно установлен лапаропорт. В 1 случае объем хирургического вмешательства включал резекцию сигмовидной кишки. У всех больных ХТ была начата через 3–4 нед после выполнения хирургического вмешательства. Запланированные 6 курсов ХТ получили 5 из 8 пациенток, 2 больные продолжают лечение по плану, 1 пациентка в связи с удалением лапаропорта после 1-го курса по техническим причинам, о чем будет сказано ниже, продолжает получать стандартную ХТ с в/в введением препаратов. В данной статье всего проанализировано 36 курсов лечения.

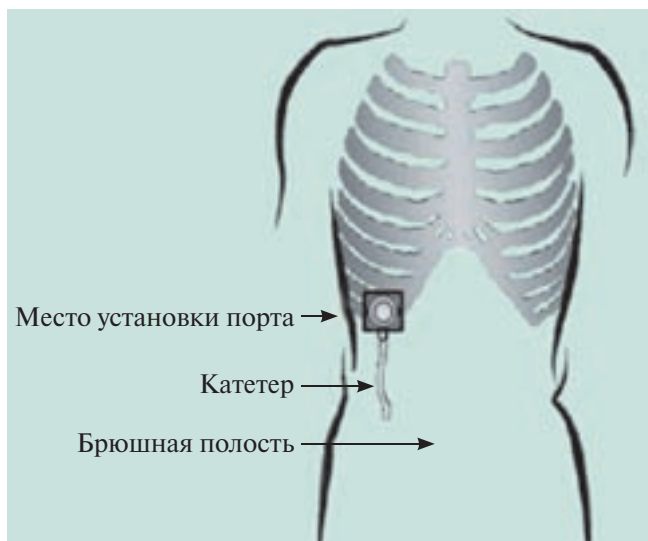


Рис. 1. Схема имплантации в/б порт-системы



Рис. 2. Этап имплантации в/б порта



Рис. 3. Общий вид зоны имплантации в/б порт-системы и процесса введения химиопрепаратов

На момент начала ХТ ни у одной больной по данным УЗИ не было выявлено объемных образований в брюшной полости и малом тазу. Уровень СА-125 был повышен у 7 из 8 пациенток, медиана значения СА-125 составила 133 (19–1321) ЕД/мл. У 6 из 8 больных при цитологическом исследовании смывов с брюшины, полученных интраоперационно, были обнаружены клетки рака.

У всех 5 пациенток, закончивших лечение, был зафиксирован полный клинический эффект, т. е. отсутствие проявлений болезни по данным УЗИ брюшной полости и малого таза и рентгенографии грудной клетки в сочетании с нормальным уровнем СА-125. У всех 6 больных, имевших на момент хирургического вмешательства положительные смывы с брюшины, через 2–4 курса ХТ опухолевые клетки в смывах перестали определяться.

Медиана времени наблюдения за всеми ($n = 8$) пациентками на момент настоящего анализа составляет 10,2 (1,9–24,7+) мес. Прогрессирование болезни отмечено у 1 из 5 больных, получивших полный объем лечения, за счет метастатического поражения паховых лимфатических узлов (доказано цитологически), возникшего через 12 мес после окончания ХТ. Остальные 4 пациентки в течение 15,5 (7,2–24,7) мес наблюдаются без признаков прогрессирования. Двум больным в различные сроки (в одном случае сразу после окончания лечения, в другом — через 1 год) была выполнена позитронно-эмиссионная томография; в обоих случаях признаки наличия активной опухоли в брюшной полости отсутствовали.

Токсичность

Местные осложнения, связанные с порт-системой и в/б введением препаратов

В целом лапаропорт не создавал серьезных неудобств, в том числе возникновения выраженного болевого синдрома, кроме появления редких незначительных (I степени) болей в области выхода катетера в брюшную полость и дискомфорта при ношении нижнего белья у 2 из 8 больных.

У всех пациенток после в/б введения препаратов возникали боли в животе различной (I–III) степени выраженности, однако в большинстве случаев они купировались нестероидными противовоспалительными анальгетиками или не требовали обезболивания вовсе. Только в 1 наблюдении потребовалось однократное введение опиоидных анальгетиков (трамадол) для купирования болевого синдрома. У 6 больных в/б введение лекарственных препаратов сопровождалось умеренным чувством вздутия живота, что, вероятно, было обусловлено одномоментным введением большого количества жидкости в брюшную полость. У 2 пациенток, имевших высокое стояние диафрагмы, отмечено появление одышки II степени. По данным УЗИ

брюшной полости вся вводимая жидкость всасывалась в течение ближайших суток, и описанные выше симптомы исчезали.

У 1 больной через 2 мес после установки порт-системы развился выраженный фиброз подкожного канала по ходу катетера, в результате чего вводимые в/б растворы скапливались в области подкожного резервуара, что послужило причиной удаления лапаропорта после проведения первого курса в/б ХТ. Пациентка продолжает получать стандартное лечение с в/в введением паклитаксела в дозе 175 мг/м² и цисплатина — 75 мг/м² каждые 3 нед.

У 2 больных, завершивших лечение, лапаропорт был удален: у одной пациентки он вызывал значительный дискомфорт, а у другой — в связи с отдаленностью места постоянного проживания и возможным риском развития осложнений. У 3 больных, проживающих в небольшой отдаленности от РОНЦ, порт не вызывал дискомфорта, что позволило оставить у них порт-систему.

Системная токсичность

У всех пациенток, получавших лечение в рамках нашего исследования, зарегистрированы те или иные системные побочные реакции. Среди случаев гематологической токсичности у 4 из 8 больных отмечено возникновение нейтропении III–IV степени, сопровождавшей 30,5 % курсов; эпизоды фебрильной нейтропении и тромбоцитопении не зафиксированы. Развитие анемии III степени наблюдалось у 2 из 8 пациенток, при этом заместительной терапии донорскими эритроцитами не потребовалось ни в одном случае.

Среди негематологических видов токсичности у 2 из 8 больных зафиксирована диарея III–IV степени, в том числе у 1 пациентки развитие диареи IV степени послужило причиной отмены в/б введения паклитаксела на 8-й день. В дальнейшем лечение этой больной не сопровождалось развитием диареи. Все остальные пациентки получили запланированный объем лечения. У 4 из 8 больных появились симптомы периферической полинейропатии, при этом тяжесть данного осложнения не превышала II степени, случаев нейротоксичности III–IV степени не зарегистрировано. Тошнота III–IV степени отмечена у 2 из 8 пациенток. Артралгии возникли в 7 из 8 случаев, но только у 2 больных это осложнение носило выраженный (III–IV степени) характер. На астению в общей сложности жаловались 7 пациенток, но только у 4 из них она снижала качество жизни.

Следует подчеркнуть, что ни в одном случае мы не наблюдали таких осложнений, как инфекция, стоматит III–IV степени, рвота III–IV степени, которые могли бы представлять угрозу жизни и существенно снижать ее качество. Результаты анализа основных видов системной токсичности представлены в табл. 3.

Таким образом, в целом явления системной токсичности, как гематологической, так и негематологической,

Таблица 3. Системная токсичность ХТ с в/б и в/в введением химиопрепаратов

Побочный эффект	Число больных	Число курсов (%)
Нейтропения: все случаи III–IV степени	5/8 4/8	23/36 (63,8) 11/36 (30,5)
Анемия: все случаи III–IV степени	5/8 2/8	28/36 (77,7) 2/36 (5,5)
Артралгии: все случаи III–IV степени	7/8 2/8	18/36 (50) 5/36 (13,8)
Астения: все случаи III–IV степени	7/8 4/8	23/36 (63,8) 4/36 (11,1)
Нейротоксичность: все случаи III–IV степени	4/8 0/8	— —
Тошнота: все случаи III–IV степени	8/8 2/8	28/36 (77,7) 4/36 (11,1)
Рвота: все случаи III–IV степени	4/8 0	9/36 (25) 0
Диарея: все случаи III–IV степени	3/8 2/8	3/36 (8,3) 2/36 (5,5)
Стоматит: все случаи III–IV степени	1/8 0	1/36 (2,7) 0
Боли в животе: все случаи III–IV степени	8/8 2/8	29/36 (80,5) 3/36 (8,3)

в большинстве случаев были умеренно выраженными, контролировались с помощью соответствующих средств симптоматической терапии, не создавали угрозу жизни, в том числе не требовали экстренной госпитализации, и ни в одном случае не послужили причиной прекращения лечения или существенного увеличения интервалов между курсами.

Обсуждение

Несмотря на неоднозначность результатов исследований, посвященных применению в/б ХТ, этот метод вошел в клинические рекомендации, разработанные Национальным институтом рака США в 2006 г., как возможный вариант лечения больных РЯ III стадии после оптимальной циторедукции [13]. Однако до сих пор в/б ХТ не вошла в рутинную практику. Одной из причин являются технические сложности, связанные с интраперитонеальным этапом введения препаратов. Например, в исследовании GOG 172 только 42 % больных смогли получить все 6 запланированных курсов ХТ. Основными

причинами досрочного прекращения лечения в этом исследовании были осложнения, связанные с лапаропортом: боли в животе после осуществления в/б этапа ХТ, катетер-ассоциированная инфекция, подтекание катетера [14]. При всей серьезности этих осложнений они управляемы и устранимы, а при отлаженной методике установки порта и правильном уходе за ним число подобных явлений можно свести к минимуму.

Нами представлены предварительные результаты лечения с помощью в/б ХТ небольшой ($n = 8$) группы больных распространенным РЯ. Постановка лапаропорта в среднем занимала 20 мин. Все пациентки перенесли запланированные курсы ХТ. Исключение пока составляет 1 больная, у которой по техническим причинам лапаропорт был удален после 1-го курса. Болевой синдром, возникавший после введения в брюшную полость цитостатиков, адекватно купировался нестероидными анальгетиками. Выбранный нами режим ХТ использовался в исследовании GOG 172 [10], в котором были получены наилучшие значения времени до прогрессирования и продолжительности жизни. Однако с учетом выраженной токсичности, зафиксированной в этом исследовании, а также данных мета-анализа о равной эффективности цисплатина в дозах 75 и 100 мг/м² (в группе в/б ХТ в исследовании GOG 172 была использована доза 100 мг/м²) для нашего исследования была выбрана доза цисплатина,

равная 75 мг/м² [15]. Системная гематологическая и негематологическая токсичность в целом была приемлемой и не ограничивала проведение ХТ.

Неожиданным препятствием, осложнившим осуществление нашей работы, оказалась крайне низкая частота первичных оптимальных циторедукций. Как уже было отмечено, с 2009 г. в исследование удалось включить всего 8 пациенток, и, по нашим данным, частота выполнения первичных оптимальных циторедукций составляет в РО НЦ 36%. Это объясняется в первую очередь преобладанием больных, имеющих при первичном обращении распространенный опухолевый процесс, что создает серьезные трудности при выполнении операции требуемого объема.

Выводы

Метод в/б ХТ, на наш взгляд, является доступным и, при наличии соответствующего опыта, технически выполнимым в специализированных клиниках, занимающихся лечением онкогинекологических больных. Несмотря на то что показания для проведения в/б ХТ ограничены группой пациенток с минимальной резидуальной болезнью (еще раз подчеркнем, что в России таких больных немного), освоение данной методики представляется полезным, так как может способствовать улучшению результатов лечения у определенной части больных распространенным РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010;21 (1, прил. 1):57, 92.
2. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected III stage, ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;3194–200.
3. Neijt J.P., Engelholm S.A., Tuxen M.K. et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin vs paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2000;18:3084–92.
4. Francis P., Rowinsky E., Schneider J. et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group pilot study. J Clin Oncol 1995;13:2961–7.
5. Lopez J.A., Krikorian J.G., Reich S.D. et al. Clinical pharmacology of intraperitoneal cisplatin. Gynecol Oncol 1985;20:1–9.
6. Los G., Mutsaers P.H.A., van der Vijgh W.J.F. et al. Direct diffusion of cisdiaminedichloroplatinum (II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: A comparison

- with systemic chemotherapy. Cancer Res 1989;49:3380–4.
7. Dedrick R.L., Flessner M.F. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: Tissue penetration and surface exposure. J Natl Cancer Inst 1997;89:480–7.
8. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 1996;335:1950–5.
9. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001;19:1001–7.
10. Armstrong D., Bundy B., Wenzel L. et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin, and intraperitoneal

- paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. N Engl J Med 2006;354:34–43.
11. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland). World Health Organization Offset Publication No 48, 1979.
12. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003. Available at: <http://ctep.cancer.gov>
13. National Cancer Institute. NCI Issues clinical announcement for preferred method of treatment for advanced ovarian cancer. Available at: <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/IPchemotherapyrelease>
14. Walker J.L., Armstrong D.A., Huang D.Q. et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian or primary peritoneal cancer. A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;100:27–32.
15. Levin L., Simon R., Hryniuk W. et al. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. J Natl Cancer Inst 1993;85:1732.