

Фармакоэкономические особенности лечения рака яичников

В.Н.Журман^{1,2}, Е.В.Елисева², Л.И.Гурина¹, М.В.Волков¹

¹ГБУЗ Приморский краевой онкологический диспансер. 111111, Владивосток, ул. Русская, д. 57;

²ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России.

690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2

Появление цитостатиков совершило революцию в лечении злокачественных новообразований, позволило сделать излечимыми считавшиеся ранее фатальными заболевания и продлить жизнь многим больным. Особый интерес представляют исследования, посвященные анализу эффективности лечения злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы (в том числе опухолей яичников). Появление новых дорогостоящих противоопухолевых препаратов делает актуальным проведение фармакоэкономического анализа вариантов лечения рака яичников для отбора наиболее эффективных и безопасных средств в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения.

Ключевые слова: фармакоэкономика, стоимость–эффективность, рак яичников, CA-125.

✉ varvara2007@yandex

Для цитирования: Журман В.Н., Елисева Е.В., Гурина Л.И., Волков М.В. Фармакоэкономические особенности лечения рака яичников. Гинекология. 2015; 17 (3): 76–78.

Pharmacoeconomic particulars of ovaries cancer's treatment

V.N.Zburman^{1,2}, E.V.Eliseeva², L.I.Gurina¹, M.V.Volkov¹

¹Primorsky Regional Oncology Dispensary. 111111, Vladivostok, ul. Russkaia, d. 57;

²Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Vladivostok, pr-t Ostriakova, d. 2

The appearance of cytostatics made a revolution in the treatment of malignant neoplasm's, allowing to make curable previously fatal diseases and prolong life for many patients with incurable tumors. Taking into account the steady growth of malignant neoplasms of the female reproductive system, including ovarian tumors, high rates of mortality in patients of reproductive age, and also the emergence of costly new anticancer drugs, allow to make a pharmacoeconomic analysis of ovaries cancer's treatment ways, to select the most effective and safe means in conditions limited health care resources.

Key words: pharmacoeconomics, cost–effectiveness, ovaries cancer, CA-125.

✉ varvara2007@yandex

For citation: Zburman V.N., Eliseeva E.V., Gurina L.I., Volkov M.V. Pharmacoeconomic particulars of ovaries cancer's treatment. Gynecology. 2015; 17 (3): 76–78.

Внедрение в онкологию новых медицинских технологий требует не только доказательства их эффективности и безопасности с клинических позиций, но также обоснования их применения с экономической точки зрения. Такая необходимость становится особенно актуальной в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения и роста онкологической заболеваемости в Российской Федерации. Так, в 2012 г. в России был выявлен 525 931 новый случай злокачественного новообразования (54,2% – у женщин, 45,8% – у мужчин), что на 16,0% больше по сравнению с 2002 г. (453 256) [7].

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,8%), при этом опухоли яичников занимают 4-е место после рака молочной железы (20,7%), рака тела матки (7,5%) и рака шейки матки (5,3%), их доля достигает 4,5%. Пик заболеваемости приходится на женщин в возрасте 55–59 лет – социально не защищенную часть населения, нуждающуюся в реализации доступных, но высокоэффективных программ по раннему выявлению и лечению данного заболевания. По показателям смертности рак яичника опережает рак тела и шейки матки, занимая 7-е (5,8%) место среди причин смерти от всех опухолей у женщин. Существенна роль рака шейки матки и яичника как причины смерти женщин моложе 30 лет (8,9 и 3,8% соответственно). Летальность больных раком яичников на первом году после установления диагноза составляет 35% [7]. За последнее десятилетие в Европе отмечается увеличение пятилетней выживаемости больных со злокачественными опухолями яичников на 3% (с 32 до 35%), в США – на 4% (с 36 до 40%), что объясняется не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминированных форм рака яичников и герминогенных опухолей [22].

Подход к лечению

Мультимодальный подход в лечении рака яичников включает в себя операцию и химиотерапию. Лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с

выполнения оптимальной циторедуктивной операции в объеме экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса. Тактика, направленная на сохранение детородной функции (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомию), в виде исключения возможна у молодых больных раком яичников IA стадии, желающих сохранить фертильность, при высокодифференцированных карциномах, когда реально тщательное диспансерное наблюдение [21, 23]. При получении эндометриоидного гистотипа в этих случаях следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия. При IV стадии расширенное хирургическое лечение показано, в случае если возможно выполнить полное удаление всех очагов (или по крайней мере до максимального размера менее 1 см).

Решение о проведении химиотерапии после операции основано на стадии процесса:

- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G1 и несветлоклеточным гистологическим типом не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии;
- больные с IA, IB стадиями со степенью злокачественности G2–3 или светлоклеточным гистологическим типом требуют проведения шести курсов адьювантной платиносодержащей химиотерапии; лечебная платиносодержащая химиотерапия показана всем больным со стадиями IC, II, III, IV.

Минимальный объем адьювантной/1-й линии химиотерапии: карбоплатин AUC7 внутривенно в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов или режим CAP (цисплатин 50 мг/м² внутривенно, доксорубин 50 мг/м² внутривенно, циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов). Комбинация CP (производное платины и циклофосфамид) не рекомендуется к использованию у больных раком яичников в связи с более низкой клинической активностью.

В таблице представлены оптимальные режимы адьювантной/1-й линии химиотерапии.

Химиотерапия первичного рака яичников	
Показания	Режим химиотерапии
Больные со стадиями IA, IB при наличии факторов риска, все больные со стадиями IC–IV, а также больные, которым не выполнена циторедуктивная операция	1. Паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно 3 ч в 1-й день, карбоплатин AUC 6 внутривенно 1 ч в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*
	2. Паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно 3 ч в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² внутривенно 2 ч в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*
	3. Паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно 1 ч в 1, 8, 15-й дни, карбоплатин AUC 6 внутривенно 1 ч в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*
	4. Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно 1 ч в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² внутривенно 2 ч в 1-й день 21-дневного курса, 6 курсов*
	5. Паклитаксел 60 мг/м ² внутривенно 1 ч еженедельно, карбоплатин AUC 2 внутривенно 1 ч еженедельно 18 введений*
*При III–IV стадии оптимально добавление одного из двух таргетных препаратов: • бевацизумаб в дозе 7,5–15 мг/кг внутривенно с интервалом 3 нед суммарно 22 курса начиная с первого или второго курса химиотерапии; • пазопаниб 800 мг/сут внутрь ежедневно 24 мес сразу после окончания химиотерапии [23].	

Продолжительность

По данным ESMO (Европейского общества медицинской онкологии), до сих пор остается спорным вопрос о продолжительности лечения. Только в одном рандомизированном исследовании (GOG 157) было показано, что назначение 6 курсов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом не улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости при значительно большей токсичности по сравнению с 3 курсами терапии. Таким образом, основываясь на данных метаанализа, рекомендовано проведение 6 курсов монокимиотерапии карбоплатином в качестве адъювантного лечения ранних стадий рака яичников у пациентов с промежуточным и высоким риском [10, 20, 24].

В исследовании GOG 111 было продемонстрировано статистически достоверное преимущество комбинации препаратов платины и паклитаксела по сравнению со стандартным режимом с использованием производных платины и циклофосфамида у первично не леченных больных распространенным раком яичников III и IV стадии. По данным GOG 114, замена цисплатина на карбоплатин не влияет на отдаленные результаты лечения, однако стоит иметь в виду меньшую частоту токсических эффектов и более простой режим введения карбоплатина [8, 10]. Длительное наблюдение за больными в исследованиях GOG 111 и OV-10 показало, что 6-летняя безрецидивная выживаемость составила только 18%. Попытки улучшить столь низкие отдаленные результаты стали причиной разработок экспериментальных стратегий с добавлением третьего препарата к разным комбинациям, который не должен обладать перекрестной резистентностью к препаратам платины и таксанам [24].

В крупнейшее исследование III фазы, инициированное Гинекологической онкологической интергруппой (Gynecologic Cancer Intergroup, GCIG), были включены 4312 больных и исследовано 5 разных режимов лечения. Каждый режим включал 8 курсов химиотерапии: две группы получали лечение с использованием трех препаратов (карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин и карбоплатин, паклитаксел, липосомальный доксорубин), другие две группы получали последовательно 4 курса химиотерапии с использованием двух препаратов (карбоплатин + топо-текан и карбоплатин + гемцитабин) и 4 поддерживающих курса с включением карбоплатина и паклитаксела; контрольная группа получила 8 курсов стандартного лечения карбоплатином и паклитакселом. Не было отмечено никакого статистически достоверного преимущества или клинического улучшения от использования комбинации трех химиопрепаратов по сравнению с контрольной группой [24, 30–34].

В настоящее время нет данных по рекомендации 2- и 3-компонентных схем лечения, поэтому паклитаксел и карбоплатин все еще остаются препаратами выбора.

В трех рандомизированных исследованиях было проанализировано влияние длительности химиотерапии (количество курсов) на общую выживаемость. Ни в одном из исследований не было различий по медиане продолжительности жизни, тогда как длительность химиотерапии оказывала влияние на развитие токсичности (особенно на течение полинейропатии). По результатам данного исследования, стандартом лечения было определено проведение 6 курсов химиотерапии [9, 12–14].

Маркеры

Возникновение, рост, рецидивирование и метастазирование злокачественного новообразования сопровождаются рядом изменений в организме, которые приводят к появлению тех или иных соединений или веществ (эктопические белки, ферменты, гормоны и др.) как ответ на опухоль или синтезируемых самой опухолью. Их называют маркерами опухолевого роста, или опухолевыми маркерами. Тест на СА-125, рекомендованный I Международным противораковым союзом для диагностики и мониторинга рака яичника, считается главным маркером и особо специфичен и чувствителен при эпителиальных серозных злокачественных опухолях и эндометриальном раке яичника. В сыворотке крови практически здоровых женщин уровень СА-125 содержится в концентрации менее 35 МЕ/мл [10, 11, 26–29].

Повышенный уровень СА-125 (от 35 до 200 МЕ/мл и более) в сыворотке крови обнаруживают при некоторых физиологических состояниях, таких как беременность, а также при патологических – хронических воспалительных процессах (аднексит, перитонит, панкреатит, нефрит, экссудативный плеврит), распространенном эндометриозе, кистозно-измененных яичниках (их содержимом), при циррозе печени и асците, многих доброкачественных опухолях (фибромиома матки, опухоли малого таза) и многих злокачественных новообразованиях: раке молочной железы, раке желудка, раке легких, раке почек, лимфоме, раке вульвы, раке эндометрия. Диагностическая чувствительность СА-125 при раке яичников может составлять 70–92,2%, специфичность – 80–95%. Данный маркер является стадиспецифическим. При I–II стадии его диагностическая чувствительность составляет 38–52%, при III–IV стадии – 83,67–92,2% [7, 17, 19, 26–29].

Оценка эффективности терапии

В оценке эффективности проводимой терапии следует основываться на базовом (исходном) результате и хотя бы двух дальнейших замерах уровня СА-125. Необходимо учитывать процентное понижение уровня СА-125 в процессе лечения, а не абсолютный уровень данного антигена. Постепенное падение уровня СА-125 на 70, 50 и даже 25% от исходного указывает на адекватность подобранного противоопухолевого препарата в составе полихимиотерапии и его эффективность [7, 20–22, 25, 41].

Фармакоэкономические аспекты

Фармакоэкономические исследования только начинают развиваться в России, поэтому имеется лишь небольшое количество исследований и статей, посвященных этой проблеме. Совершенствуются методы экономической оценки мероприятий, направленных на улучшение состояния российского здравоохранения. Результаты подобных оценок содержат в себе полезную информацию, которую можно использовать при принятии решений. Необходимость делать выбор в сложившейся ситуации неизбежна, и экономическая оценка предоставляет возможность сделать его более рациональными методами, а распределение имеющихся ресурсов – наиболее эффективным [1–3, 15, 16, 37–39].

В 2007 г. в работе Н.Д.Дорофеевой была проанализирована ценовая доступность лекарственных средств, применяемых для терапии злокачественных новообразований

женских половых органов (на основе расчета максимальных, минимальных и средних цен). Показано, что противоопухолевые цитостатические препараты значительно отличаются друг от друга по цене, что обуславливает разную доступность при выборе лекарственных препаратов и, следовательно, альтернативных схем лечения. Самые дешевые препараты относятся к группе алкилирующих средств (циклофосфамид – 176,7 руб.). Наиболее дорогие – к группе алкалоидов растительного происхождения и их аналогов (доцетаксел и паклитаксел – 40 990,3 и 22 100,0 руб. соответственно) и группе «Прочие противоопухолевые препараты» (топотекан – 57 376,00 руб.) [6].

Рассчитана стоимость альтернативных схем лечения рака яичников. Проанализированы прямые затраты на лечение заболевания: стоимость схем лечения, затраты, связанные с диагностикой, госпитализацией, занятостью медицинского персонала, стоимостью терапии осложнений. Общая стоимость лечения по схеме DC (доцетаксел + карбоплатин) получилась равной 682,34 тыс. руб., а по схеме CP (циклофосфамид + цисплатин) – 142,85 тыс. руб. на одного больного. Установлены более высокие показатели общей эффективности для схемы DC (79,5%) по сравнению с альтернативной схемой CP (54,2%). Проведен анализ стоимость–эффективность и рассчитан коэффициент эффективности дополнительных затрат, значение которого свидетельствует о преимуществе схемы DC [6, 25].

По данным РАН, до 2020 г. число тех, кто впервые заболел раком, в нашей стране может увеличиться почти в 2 раза и достичь 850,0 тыс. человек в год. Следовательно, экономический ущерб, связанный с последствиями заболеваемости населения злокачественными опухолями, который в настоящее время составляет более 90,0 млрд руб. в год, будет и дальше увеличиваться. Таким образом, фармакоэкономические исследования в онкологии дают возможность сравнивать разные схемы лечения и оценивать целесообразность внедрения новых более дорогих препаратов или методов.

Литература/References

1. Белоусов Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Константинова М.М. Адъювантная терапия рака молочной железы: оценка экономической эффективности применения летрозола (Фемара) в ранней адъювантной терапии. *Рус. мед. журн.* 2007; 25: 1933–9. / *Belousov D.Yu., Belousov Yu.B., Konstantinova M.M. Ad'yuvantnaya terapiya raka molochnoy zhelezy: otsenka ekonomicheskoy effektivnosti primeneniya letrozola (Femara) v ranney ad'yuvantnoy terapii. Rus. med. zhurn.* 2007; 25: 1933–9. [in Russian]
2. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Кобалева Ж.Д., Котовская Ю.В. Клинико-экономические аспекты профилактики мозгового кровообращения: по данным исследования ELSA. *Качественная клин. практика.* 2002; 3: 76–88. / *Belousov Yu.B., Karpov O.I., Kobaleva Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Kliniko-ekonomicheskie aspekty profilaktiki mozgovogo krovoobrascheniya: po dannym issledovaniya ELSA. Kachestvennaya klin. praktika.* 2002; 3: 76–88. [in Russian]
3. Бертелло О., Бекхам А., Бустова И. и др. Сравнительный фармакоэкономический анализ адъювантной терапии пероральным капецитабином и внутривенным 5-ФУ/ЛВ при раке толстой кишки стадия С по Dukes: исследование X-AST. *Рус. мед. журн.* 2007; 25: 1900–7. / *Bertello O., Bekham A., Bustova I. i dr. Sravnitel'nyy farmakoeconomicheskiy analiz ad'yuvantnoy terapii peroral'nym kapetsitabinom i vnutrivennym 5-FU/LV pri rake tolstoy kishki stadii S po Dukes: issledovanie Kb-AST. Rus. med. zhurn.* 2007; 25: 1900–7. [in Russian]
4. Бокман Я.В., Максимов С.Я., Бакидзе Е.В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основании селективного скрининга. Новая медицинская технология. СПб: Н-Л, 2008. / *Bokhman Ya.V., Maksimov S.Ya., Bakidze E.V. Vyyavlenie solitarnykh i pervichno-mnozhestvennykh opukholey v zhenskoy reproduktivnoy sisteme na osnovanii selektivnogo skrininga. Novaya meditsinskaya tekhnologiya. SPb: N-L, 2008. [in Russian]*
5. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб: Фолиант, 2004. / *Vinokurov V.L. Rak yaichnikov: zakonornosti metastazirovaniya i vybor adekvatnogo lecheniya bol'nykh. SPb: Foliant, 2004. [in Russian]*
6. Дорощева Н.Д. Фармакоэкономическое обоснование выбора лекарственной терапии в онкогинекологии (на примере рака яичников). Дис. ... канд. фарм. наук. М., 2007. / *Doroshcheva N.D. Farmakoeconomicheskoe obosnovaniye vybora lekarstvennoy terapii v onkoginekologii (na primere raka yaichnikov). Dis. ... kand. farm. nauk. M., 2007. [in Russian]*
7. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России, 2014. / *Zlokachestvennye novooorzovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoy. M.: FGBU «MNI OI im. P.A.Gertsena» Minzdruva Rossii, 2014. [in Russian]*
8. Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных распространенным раком яичников: Пособие для врачей. М., 2002; с. 4. / *Ispol'zovanie opukholeassotsirovannykh markerov dlia diagnostiki i kontrolya za effektivnost'yu terapii u bol'nykh*

- rasprostranennym rakom yaichnikov: Posobie dlia vrachei. M., 2002; s. 4. [in Russian]*
9. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. Под ред. В.П.Козаченко. М.: Медицина, 2005. / *Klinicheskaya onkoginekologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.P.Kozachenko. M.: Meditsina, 2005. [in Russian]*
10. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: САТюляндин, ДАНосов, НИПереводчикова. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2010. / *Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva Meditsinskoy onkologii (ESMO). Redaktory russkogo perevoda: SATyulandin, DANosov, NIPerevodchikova. M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs im. N.N.Blokhina RAMN, 2010. [in Russian]*
11. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2002; с. 341. / *Nazarenko G.I., Kishkun A.A. Klinicheskaya otsenka rezultatov laboratornykh issledovaniy. M.: Meditsina, 2002; s. 341. [in Russian]*
12. Новикова Е.Г., Батталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. / *Novikova E.G., Battalova G.Yu. Pogranichnye opukholi yaichnikov. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2007. [in Russian]*
13. Онкология: учебник с компакт-диск. Под ред. В.И.Чиссова, С.Д.Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / *Onkologiya: uchebnik s kompakt-diskom. Pod red. V.I.Chissova, S.D.Daryalovoy. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]*
14. Ошибки в клинической онкологии. Руководство для врачей. Под ред. В.И.Чиссова, А.Х.Трахтенберга. М.: Медицина, 2009. / *Oshibki v klinicheskoy onkologii. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.I.Chissova, A.Kh.Trakhtenberga. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]*
15. Петров В.И. Прикладная фармакоэкономика. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. / *Petrov V.I. Prikladnaya farmakoeconomika. Uchebnoye posobie. M.: GEOTAR-Media, 2005. [in Russian]*
16. Поддубная И.В., Аркадьева Т.В. Фармакоэкономика в онкологии (методология и особенности применения). Краснодар, 2000. / *Poddubnaya I.V., Arkadeva T.V. Farmakoeconomika v onkologii (metodologiya i osobennosti primeneniya). Krasnodar, 2000. [in Russian]*
17. Поддубная И.В., Аркадьева Т.В., Давиденко И.С., Розенбаум Л.А. Фармакоэкономический анализ «стоимость–полезность» как критерий экономической обоснованности использования бюджетных средств в онкологии (на примере фармакоэкономической оценки 1-й линии химиотерапии первично-диссеминированного и метастатического рака молочной железы). *Современная онкология.* 2001; 3 (3). URL: http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/01_03/114.shtml / *Poddubnaya I.V., Arkadeva T.V., Davidenko I.S., Rozenbaum L.A. Farmakoeconomicheskiy analiz «stoimost'–poleznost'» kak kriteriy ekonomicheskoy obosnovannosti ispol'zovaniya byudzhetykh sredstv v onkologii (na primere farmakoeconomicheskoy otsenki 1-i linii khimioterapii pervichno-disseminirovannogo i metastaticheskogo raka molochnoy zhelezy. Sovremennaya onkologiya. 2001; 3 (3). URL: http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/01_03/114.shtml [in Russian]*
18. Порханова Н.В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999; с. 17–9. / *Porokhanova N.V. RetSIDivy seroznogo raka yaichnikov (faktory prognoza i diagnostika). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1999; s. 17–9. [in Russian]*
19. Солодянкина Т.Н., Елисеева Е.В. Вопросы фармакоэкономики в онкологии. Тихоокеанский мед. журн. 2008; 2: 57–9. / *Solodankina T.N., Elisееva E.V. Voprosy farmakoeconomiki v onkologii. Tikhookeanskii med. zhurn.* 2008; 2: 57–9. [in Russian]
20. Справочник по онкологии. Под ред. В.М.Моисеевко. СПб: Центр ТОММ, 2008. / *Spravochnik po onkologii. Pod red. V.M.Moiseenko. SPb: Tsentr TOMM, 2008. [in Russian]*
21. Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы. *Практическая онкология.* 2000; 4: 145–53. / *Stenina M.B. Khimioterapiya pervoy linii pri rake yaichnikov: standarty i nereshennye voprosy. Prakticheskaya onkologiya. 2000; 4: 145–53. [in Russian]*
22. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии. *Практич. онкология.* 2000; 4: 346–79. / *Tyulandin S.A. Rak yaichnikov: khimioterapiya vtoroy linii. Praktich. onkologiya. 2000; 4: 346–79. [in Russian]*
23. Урманчеева А.Ф., Кулушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоль яичника (клиника, диагностика, лечение). СПб: Н-Л, 2012; с. 6–7. / *Urmantseeva A.F., Kulusheva G.F., Ul'rikh E.A. Opukholi yaichnika (klinika, diagnostika, lechenie). SPb: N-L, 2012; s. 6–7. [in Russian]*
24. Хошлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком яичников Общества онкогинеколог-химиотерапевтов. Версия. 2013; с. 116–25. / *Khoshlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu bol'nykh rakom yaichnikov: Obsbchestva onkologov-khimioterapevtov. Versiya. 2013; s. 116–25. [in Russian]*
25. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2008.* Atlanta, GA: American Cancer Society 2009; p. 28.
26. Berek JS, Hachber NF. Staging and secondlook operations ovarian cancer. In: DSAIberis, AE, Surwit, eds. *Ovarian cancer.* Boston: Martinus Nijhoff, 1985.
27. Di Masi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007; 25 (2): 209–16.
28. Engelmann J, Bauer G. How can tumor cells escape intercellular induction of apoptosis. *Anticancer Res* 2000; 20 (4): 2297306.
29. Gorbunova V et al. *Proc ASCO 2000.* Abstr. 1536.
30. Jellum E, Andersen A, Lund-Larsen P et al. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (Suppl. 3): 85–8.
31. Jayarajah AR, Ind TE, Mac Donald N et al. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 242–6.
32. Kennedy AV et al. *Proc ASCO 2000.* Abstr. 1563.
33. Kudelka AP et al. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1552–7.
34. Levin L, Hryniuk W. *J Clin Oncol* 1987; 5: 756.
35. Levin L et al. *J Natl Cancer Inst* 1993; 86: 17–32.
36. McGuire WP, Ozols RF. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 340–8.
37. Muggia FM et al. *J Clin Oncol* 1997; 15: 987–93.
38. Polak S, Skowron A, Mendyk A, Brandys J. Artificial neural network in pharmacoeconomics. *Stud Health Technol Inform* 2004; 105: 241–9.
39. Plentl FV, Friedman EA. *Lymphatic system of the Female Genitalia.* Philadelphia: WB Saunders, 1971.
40. Reeder CE. Anemia in cancer and critical care patients: pharmacoeconomic considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64 (17): 1789–90.
41. Young RS, Decker DG, Wharton JT et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 30726.

Сведения об авторах

Журман Варвара Николаевна – аспирант каф. общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ТТМУ, врач онколог-гинеколог онкологического хирургического отделения №2 ГБУЗ Приморский краевой онкологический диспансер. E-mail: varvara2007@yandex.ru

Елисеева Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ТТМУ. E-mail: eliseeff@rbcmil.ru

Гурни Людмила Ивановна – д-р мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ Приморский краевой онкологический диспансер

Волков Михаил Васильевич – глав. врач ГБУЗ Приморский краевой онкологический диспансер