

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-21-35

Цитирование: Румянцев А. А., Тюляндина А. С., Израелян Э. Р., Покатаев И. А., Федянин М. Ю., Глазкова Е. В., Тюляндин С. А. Эффективность неплатиновой монокимиотерапии в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников: мета-анализ. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (1) : 21–35

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕПЛАТИНОВОЙ МОНОХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ: МЕТА-АНАЛИЗ

А. А. Румянцев¹, А. С. Тюляндина^{1,2}, Э. Р. Израелян³, И. А. Покатаев⁴, М. Ю. Федянин¹, Е. В. Глазкова¹, Ю. С. Сергеев^{1,2}, С. А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

Актуальность: Ключевую роль в лечении рецидивов РЯ играет правильное планирование стратегии лечения с последовательным назначением наиболее эффективных терапевтических опций. Неплатиновая химиотерапия может быть единственным вариантом лечения для пациенток с непереносимостью платины или платино-рефрактерным течением заболевания. Нами проведен мета-анализ, посвященный сравнению эффективности различных вариантов неплатиновой химиотерапии в лечении ранних рецидивов РЯ.

Материалы и методы: Был произведен поиск исследований в базе данных PubMed (с 01.01.2000 по 01.07.2019 гг.). Критерии отбора включали: 1) рецидивы эпителиального рака яичников, 2) бесплатиновый интервал ≤ 6 мес., 3) стандартная химиотерапия без включения таргетных, экспериментальных препаратов, высокодозной химиотерапии, 4) опубликованная частота объективного ответа и критерии оценки. Первичной конечной точкой анализа была частота объективного ответа (ЧОО). Статистический анализ данных был проведен методом мета-анализа (модель случайных эффектов) с использованием пропорций и бета-регрессионного анализа с помощью программного обеспечения R и RStudio (пакеты meta и betareg).

Результаты: Проанализировано 7156 исследований, для дальнейшего анализа было отобрано 157 исследований, соответствующих критериям включения, из них эффективность платиновой и неплатиновой химиотерапии была оценена в 44 ($n = 1055$) и 113 ($n = 5272$) исследованиях соответственно, в данный анализ включены работы с неплатиновой химиотерапией. По результатам мета-анализа показатель ЧОО в группе монотерапии таксанами, этопозидом, доксорубицином/ПЛД, топотеканом и гемцитабином составил 27% (95% ДИ 0,21–0,34), 19% (95% ДИ 0,13–0,27), 15% (95% ДИ 0,11–0,19), 13% (95% ДИ 0,10–0,18) и 10% (95% ДИ 0,07–0,14), соответственно. Бета-регрессионный анализ, проведенный с учетом количества линий предшествующей терапии, метода оценки эффекта и других факторов продемонстрировал схожие результаты.

Выводы: Монотерапия таксанами может быть наиболее эффективной неплатиновой химиотерапевтической опцией для пациентов, не являющихся кандидатами для назначения препаратов платины.

Ключевые слова: рак яичников, платинорезистентный рак яичников, рецидив, неплатиновая химиотерапия, мета-анализ

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) ежегодно регистрируется у 13000 женщин, а более 7000 пациенток умирает от этого заболевания. Вследствие отсутствия эффективных программ ранней диагностики РЯ, биологических особенностей течения болезни, в 58% случаев РЯ выявляется на III–IV стадии, и показатели смертности остаются стабильно высокими [1].

Несмотря на последние достижения в первоначальном лекарственном лечении РЯ, главным образом, связанные с внедрением в клиническую практику ингибиторов PARP, у большинства пациенток развиваются рецидивы заболевания.

Рецидивы РЯ по-прежнему остаются неизлечимым состоянием, цели лечения пациенток включают в себя продление жизни, улучшение её качества и контроль сим-

Собственные исследования

птомов болезни. Для «платинорезистентных» рецидивов РЯ существующие клинические рекомендации различных профессиональных сообществ включают в себя указания на возможность применения различных цитотоксических опций, включая таксаны (паклитаксел или доцетаксел), антрациклины, топотекан, гемцитабин и некоторые другие препараты [2,3] в самостоятельном варианте или в сочетании с антиангиогенными препаратами. В то же время данные рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности многих указанных опций, отсутствуют.

Нами был проведен систематический обзор и мета-анализ результатов опубликованных исследований для обеспечения возможности количественной оценки эффективности различных вариантов лечения «платинорезистентных» рецидивов рака яичников. В данной публикации проводится анализ сопоставления эффективности различных опций неплатиновой химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Отбор исследований и стратегия поиска**

Был произведен поиск в медицинской информационной базе данных PubMed/MedLine. Критерии включали все проспективные и ретроспективные исследования, опубликованные в период с 01.01.2000 по 01.07.2019 гг. Доклинические исследования и клинические работы, не содержащие оригинальных данных, исключались. Поиск запрос для экстракции данных включал: (ovarian* [Title] OR OVARIAN NEOPLASMS [MESH]) AND (RESISTANT OR RECURRENT OR PLATINUM-RESISTANT OR REFRACTORY OR PLATINUM-REFRACTORY). Если в опубликованном исследовании результаты применения того или иного агента были представлены в виде двух различных групп, они включались в систематический обзор и последующий мета-анализ как самостоятельные исследования. Для обеспечения прозрачности репортирования результатов систематического обзора был использован инструмент PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Критерии включения

1. Морфологически подтвержденный диагноз эпителиального рака яичников;
2. Рецидивирующий платинорезистентный рак яичников (интервал ≤ 6 мес);
3. Стандартная платиносодержащей или бесплатиновая химиотерапия;
4. Отсутствие сопутствующей терапии таргетными препаратами, исследовательскими препаратами или высокодозной химиотерапии;
5. Наличие опубликованных данных по частоте достижения объективного ответа и критериев, использованных для оценки (RECIST [4,5], ВОЗ [6] или CA-125 [7,8]);
6. Наличие опубликованного полнотекстового варианта статьи.

Критерии исключения для исследований:

1. «Редкие» варианты РЯ как основная популяция исследования;
2. Нестандартные или неопределенные критерии платинорезистентности;
3. Комбинированная неплатиновая химиотерапия («неплатиновые дуплеты»);
4. Проведение эндокринотерапии;
5. Монотерапия платиновыми препаратами;
6. Отсутствие данных по ЧОО или об использованных критериях оценки;
7. Клинические случаи, обзорные статьи, доклинические исследования.

Из отобранных исследований производилась экстракция данных об авторах и годе публикации работы, режиме терапии, использовании платиновых агентов, количестве пациенток, критериях оценки ответа, ЧОО, медиане возраста, линий ранее проведенной химиотерапии, процент пациенток с серозным раком.

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных был проведен при помощи программного обеспечения R и RStudio с использованием дополнительных пакетов meta и betareg для проведения бета-регрессионного анализа и мета-анализа с использованием пропорций. Дизайн исследования предполагал наличие выраженной гетерогенности результатов вследствие влияния ряда факторов (количество курсов/линий предшествующей терапии, различия в используемых и назначенных ранее платиновых и неплатиновых агентов, мутационный статус генов BRCA1/2 и другие), соответственно, была использована модель со случайными эффектами (random-effect model).

Для проведения анализа было использовано преобразование исходных данных по частоте объективного ответа на терапию, так как при оценке распределения ЧОО, выраженной в процентах, нами было отмечено значительное смещение влево в сторону 0. Преобразование исходных данных осуществлялось по следующей формуле:

$$\text{logit}(p) = \ln(p/(1-p)),$$

где p — исходное значение частоты объективного ответа, $\text{logit}(p)$ — преобразованное значение, \ln — логарифм. То есть, $\text{logit}(p)$ представляет собой логарифм отношения вероятности p того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет. Дизайном исследования было предусмотрена проведение регрессионного анализа для уточнения факторов, влияющих на вероятность достижения объективного ответа на платиносодержащую и неплатиновую химиотерапию. С учетом природы и характера зависимой переменной, диапазоном возможных значений (0,1) было принято решение использовать бета-регрессию. При ЧОО в 0% в качестве минимального уровня ЧОО был установлен показатель в 5%.

Таблица 1. Исследования по изучению гемцитабина при платинорезистентных рецидивах рака яичников

Автор и год	Серозный рак ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Safra T, 2006 [9]	79%	3	21	Сочетанная	4,8%
Chanpanitkitchot S, 2014 [10]	НД	3	20	Сочетанная	5,0%
Kurzeder, 2016 C [11]	77%	1	25	Сочетанная	0%
Yoshino K, 2012 [12]	48%	2	27	RECIST/ВОЗ	18,5%
Ojeda Gonzales B, 2008 [13]	56%	1	41	Сочетанная	22%
D'Agostino G, 2003 [14]	80%	2	41	RECIST/ВОЗ	17,1%
Markman M, 2003 [15]	НД	3	51	Сочетанная	16%
Prasad M, 2004 [16]	НД	3	56	Сочетанная	17,8%
Makhija S, 2010 [17]	86%	2	65	RECIST/ВОЗ	5%
Takei Y, 2017 [18]	71%	3	65	RECIST/ВОЗ	4,6%
Suprasert P, 2012 [19]	50%	2	66	Сочетанная	12,1%
Mutch D, 2007 [20]	НД	1	99	RECIST/ВОЗ	6,1%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.

² Медиана линий ранее проведенной терапии.

³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарно за вышеуказанный период времени нами было проанализировано 7156 исследований, для дальнейшего анализа было отобрано 157 исследований, соответствующих критериям включения, из них эффективность платиновой и неплатиновой химиотерапии была оценена в 44 (n = 1055) и 113 (n = 5272) исследованиях соответственно, в данный анализ включены работы с неплатиновой химиотерапией.

Гемцитабин

Эффективность монотерапии гемцитабином была изучена в 12 исследованиях (n = 594; у 9 пациенток отсутствовали данные по оценке эффекта). Популяция для проведения данной части анализа составила 586 пациенток (табл. 1). В 75% исследований показатель медианы линий ранее проведенной терапии составила ≥ 2 линий. По результатам анализа показатель ЧОО составил 10% (95% ДИ 0,07–0,14) (рис. 1).

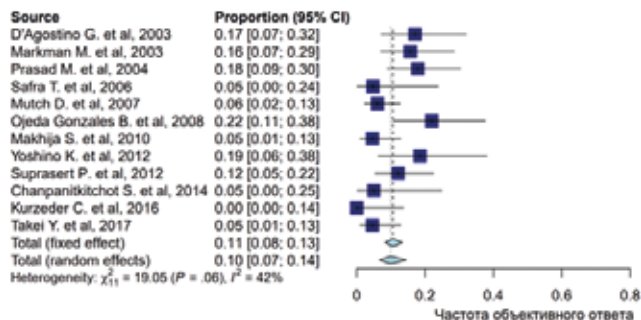


Рисунок 1. Эффективность монотерапии гемцитабином в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Доксорубицин/пегилированный липосомальный доксорубицин

Эффективность монотерапии ПЛД/доксорубицином в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников была изучена в 20 клинических исследованиях (n = 1521; количество пациенток с потерей данных — 23). Краткие данные по исследованиям доксорубицина/ПЛД суммированы в табл. 2. По результатам проведенного анализа показатель ЧОО 15% (95% ДИ 0,11–0,19), данные суммированы на рис. 2.

Этопозид

Изучению эффективности монотерапии этопозидом (пероральная форма) при платинорезистентных рецидивах РЯ было посвящено 3 исследования (n = 125, без потери данных по пациенткам). Краткие данные по исследованию суммированы в табл. 3. По результатам мета-анализа показатель совокупной частоты объективного ответа 19% (95% ДИ 0,13–0,27), данные суммированы на рис. 3. Вследствие небольшого количества исследований, включенных в данную часть работы, обращают на себя внимание широкие доверительные интервалы.

Топотекан

Наибольшее количество исследований, идентифицированных в рамках проведения систематического обзора и включенных в данный метаанализ, было посвящено изучению топотекана (n = 37). Суммарно в исследованиях топотекана приняло участие 1401 пациентка (данные потеряны по 71 (5%) пациентке). Использовалась как традиционная внутривенная, так и пероральная лекар-

Собственные исследования

Таблица 2. Исследования по изучению доксорубина/пегилированного доксорубина при платинорезистентных рецидивах РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Ichikawa R [21]	2014	63	3	11	RECIST/ВОЗ	0%
Wilailak S [22]	2004	42	3	13	RECIST/ВОЗ	23%
Gorumlu G [23]	2008	72	3	17	RECIST/ВОЗ	17%
Dear R [24]	2010	НД	2	26	Сочетанная	3,85%
Chou H [25]	2006	48	2	26	Сочетанная	23%
Markman M [26]	2000	НД	2	44	Сочетанная	9%
Strauss H [27]	2008	НД	3	50	Сочетанная	40%
Campos S [28]	2001	81	2	28	Сочетанная	29%
Naumann R [29]	2013	67	НД	49	Сочетанная	19%
Vergote I [30]	2010	67	1	60	RECIST/ВОЗ	8,30%
Pujade-Lauraine E [31]	2014	77	1	64	RECIST/ВОЗ	8%
Adams S [32]	2011	72	3	48	Сочетанная	33%
Rose P [33]	2001	НД	НД	78	RECIST/ВОЗ	8,90%
Steppan I [34]	2009	49	1	74	RECIST/ВОЗ	35,10%
Gordon A [35]	2000	НД	2	89	RECIST/ВОЗ	16,85%
Hensley M [36]	2001	НД	4	62	Сочетанная	14,50%
Mutch D [20]	2007	НД	1	96	RECIST/ВОЗ	8,33%
Monk B [37]	2010	69	НД	117	RECIST/ВОЗ	16%
Gordon A [38]	2001	НД	НД	130	RECIST/ВОЗ	12,30%
Colombo N [39]	2012	НД	1	416	RECIST/ВОЗ	8%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.
² Медиана линий ранее проведенной терапии.
³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

ственная формы препарата. В 7 исследованиях данных по ранее проведенной терапии представлены не были, в остальных работах в большинстве исследований (63%) показатель медианы линий ранее проведенной терапии

составил ≥2 линий. В табл. 4 суммированы краткие данные по исследованиям топотекана в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников. По результатам мета-анализа показатель совокупной частоты объективного ответа составил в соответствии с моделью случайных эффектов 13% (95% ДИ 0,10–0,18) (рис. 4).

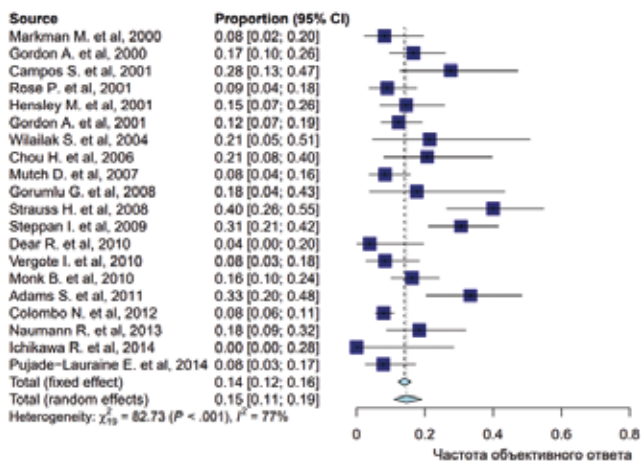


Рисунок 2. Эффективность монотерапии доксорубином/пегилированным липосомальным доксорубином в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Таксаны (паклитаксел и доцетаксел)

Эффективность терапии паклитакселом, наб-паклитакселом и доцетакселом была изучена в 21, 6 и 1 исследовании, соответственно. В связи со схожим механизмом дей-

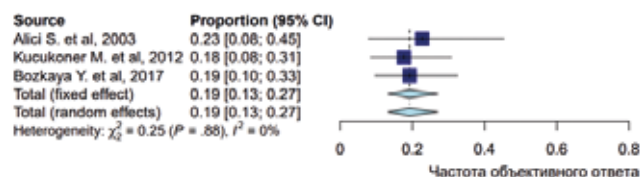


Рисунок 3. Эффективность монотерапии пероральным этопозидом в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Собственные исследования

Таблица 3. Исследования по изучению этопозида при платинорезистентных рецидивах РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Alici S [40]	2003	Нет данных	2	22	Сочетанная	22,70%
Kucukoner M [41]	2012	90	3	51	Сочетанная	17,60%
Bozkaya Y [42]	2017	73	3	52	RECIST/ВОЗ	19,20%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.
² Медиана линий ранее проведенной терапии.
³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

ствия перечисленных препаратов они были объединены в одну группу. Суммарно терапию таксанами получили 1003 пациентки, потеря данных — по 83 (7,6%) пациенткам. Характеристики исследований перечислены в табл. 5. По результатам мета-анализа показатель ЧОО составил 27% (95% ДИ 0,21–0,34) — в соответствии с моделью случайных эффектов (рис. 5).

Многофакторный регрессионный анализ

С целью уточнения влияния дополнительных факторов, обозначенных в таблицах выше на непосредственную эффективность противоопухолевой терапии (метод оценки эффективности терапии, количество линий ранее проведенной терапии, процент пациенток с серозным гистотипом в исследованиях) нами был проведен много-

факторный бета-регрессионный анализ. Результаты суммированы в табл. 6.

Как следует из данных, представленных в таблице, в многофакторном анализе, проведенном с поправкой на факторы, перечисленные выше, монотерапия таксанами продемонстрировала наибольшую эффективность с точки зрения частоты достижения объективного ответа. Применение монотерапии топотеканом или гемцитабином, напротив, характеризовалось минимальной непосредственной эффективностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная концепция лечения рецидивов РЯ базируется на архаичном их делении на «платиночувствительные» и «платинорезистентные» в зависимости от промежутка времени, прошедшего между завершением противоопухолевой терапии и развитием рецидива заболевания [2,3]. Представляется, что это является произвольным упрощением — бесплатиновый интервал является продолжительной переменной, а «концепция шести месяцев» — бинарной, что крайне отрицательно сказывается на результатах применения этого классификационного критерия [92]. Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности комбинаций с включением

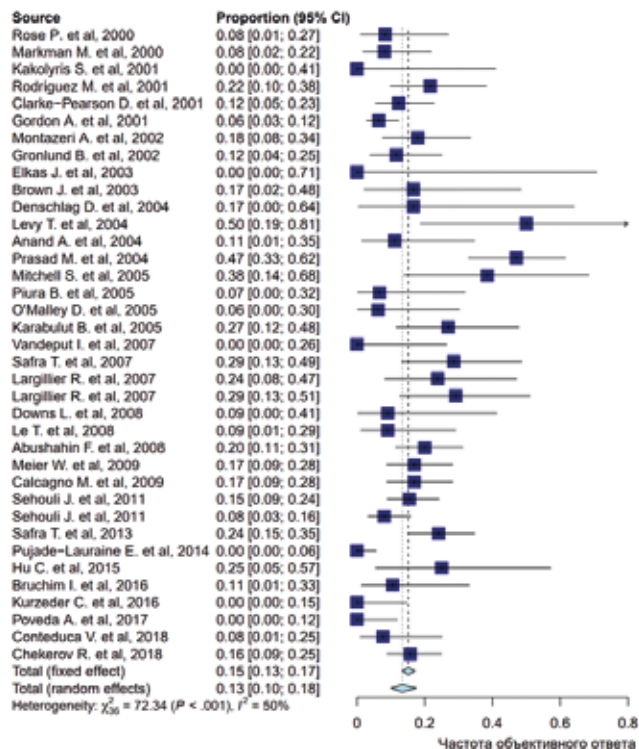


Рисунок 4. Эффективность монотерапии топотеканом в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

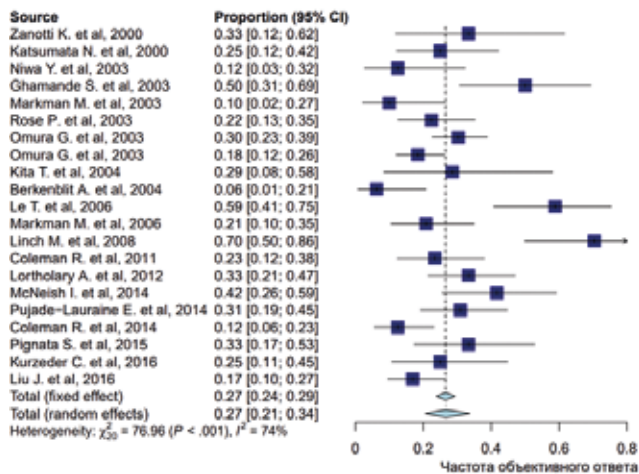


Рисунок 5. Эффективность монотерапии таксанами в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Собственные исследования

Таблица 4. Исследования по изучению топотекана при платинорезистентных рецидивах РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Elkas J [43]	2003	НД	1	3	RECIST/ВОЗ	0%
Denschlag D [44]	2004	100	2	6	RECIST/ВОЗ	16,60%
Kakolyris S [45]	2001	НД	2	7	RECIST/ВОЗ	0%
Levy T [46]	2004	НД	1	10	Сочетанная	52,20%
Downs L [47]	2008	НД	НД	11	Сочетанная	9%
Vandeput I [48]	2007	НД	3	12	Сочетанная	0%
Brown J [49]	2003	НД	1	12	Сочетанная	16,70%
Hu C [50]	2015	69	2	12	Сочетанная	25%
Mitchell S [51]	2005	НД	НД	13	Сочетанная	38%
Piura B [52]	2005	79	2	15	RECIST/ВОЗ	6,70%
O'Malley D [53]	2005	НД	2	15	Сочетанная	7%
Anand A [54]	2004	НД	1	18	Сочетанная	11%
Bruchim I [55]	2016	НД	1	19	RECIST/ВОЗ	10,50%
Le T [56]	2008	64	1	22	RECIST/ВОЗ	9%
Karabulut B [57]	2005	НД	1	24	Сочетанная	30%
Rose P [58]	2000	НД	НД	23	Сочетанная	8,70%
Kurzeder C [11]	2016	77	1	23	RECIST/ВОЗ	0%
Safra T [59]	2007	60	1	28	Сочетанная	29%
Markman M [60]	2000	НД	2	29	RECIST/ВОЗ	10%
Poveda A [61]	2017	66	2	29	Сочетанная	0%
Conteduca V [62]	2018	85	3	26	RECIST/ВОЗ	7,70%
Montazeri A [63]	2002	НД	2	33	RECIST/ВОЗ	21%
Rodriguez M [64]	2001	НД	3	36	Сочетанная	22%
Gronlund B [65]	2002	НД	1	43	Сочетанная	11,60%
Largillier R [66]	2007	90	4	21	Сочетанная	23,81%
Largillier R [66]	2007	63	3	24	Сочетанная	29,17%
Chekerov R [67]	2018	75	2	76	Сочетанная	18%
Prasad M [16]	2004	НД	2	50	Сочетанная	48%
Meier W [68]	2009	77	1	57	RECIST/ВОЗ	19,30%
Pujade-Lauraine E [31]	2014	87	1	63	RECIST/ВОЗ	0%
Calcagno M [69]	2009	НД	2	64	Сочетанная	17%
Clarke-Pearson D [70]	2001	59	НД	65	RECIST/ВОЗ	12,31%
Abushahin F [71]	2008	50	3	69	Сочетанная	20%
Safra T [72]	2013	71	2	83	Сочетанная	24%
Gordon A [38]	2001	НД	НД	124	RECIST/ВОЗ	6,50%
Sehouli J [73]	2011	75	НД	80	Сочетанная	18,75%
Sehouli J [73]	2011	80	НД	76	Сочетанная	9,21%
Elkas J [43]	2003	НД	1	3	RECIST/ВОЗ	0%
Denschlag D [44]	2004	100	2	6	RECIST/ВОЗ	16,60%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.

² Медиана линий ранее проведенной терапии.

³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

платиновых производных при «резистентных» к платине рецидивах РЯ.

Данная концепция нашла свое отражение в консенсусе ESMO-ESGO 2019 года: в соответствии с документом,

при выборе терапии следует учитывать ряд других факторов, включающих токсичность ранее проведенной терапии, наличие противопоказаний к назначению платиновых агентов, необходимость контроля симптомов заболевания

Таблица 5. Монотерапия таксанами в лечении платинорезистентных рецидивов РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Kita T [74]	2004	70	1	14	Сочетанная	29,0%
Zanotti K [75]	2000	70	2	15	Сочетанная	33%
Niwa Y [76]	2003	83	2	20	RECIST/ВОЗ	15%
Ghamande S [77]	2003	89	4	28	Сочетанная	50%
Linch M [78]	2008	НД	3	27	Сочетанная	70%
Kurzeder C [11]	2016	77	1	28	RECIST/ВОЗ	24%
Berkenblit A [79]	2004	78	3	29	RECIST/ВОЗ	6,90%
Markman M [80]	2003	НД	2	30	Сочетанная	10%
Le T [81]	2006	85	2	34	Сочетанная	59,0%
Katsumata N [82]	2000	63	НД	36	Сочетанная	25%
McNeish I [83]	2014	81	2	35	Сочетанная	43%
Pignata S [84]	2015	67	2	30	Сочетанная	35%
Coleman R [85]	2011	72	1	47	RECIST/ВОЗ	23%
Markman M [86]	2006	75	НД	47	RECIST/ВОЗ	21,30%
Pujade-Lauraine E [31]	2014	87	2	55	RECIST/ВОЗ	30,20%
Coleman R [87]	2014	НД	НД	57	RECIST/ВОЗ	14,0%
Lortholary A [88]	2012	76	1	41	Сочетанная	46%
Rose P [89]	2003	74	1	58	RECIST/ВОЗ	22,40%
Liu J [90]	2016	66	3	76	RECIST/ВОЗ	18,10%
Omura G [91]	2003	60	НД	109	RECIST/ВОЗ	37%
Omura G [91]	2003	63	НД	104	RECIST/ВОЗ	22%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.

² Медиана линий ранее проведенной терапии.

³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

и другие факторы. В то же время, значительное количество пациенток по-прежнему получает неплатиновую химиотерапию на различных этапах своего лечения, что определяет актуальность проведения данной работы.

Нами был проведен анализ большого количества исследований, посвященных изучению эффективности применения различных неплатиновых агентов. По нашим данным, эта работа является наиболее крупным исследованием, в рамках которого было проведено сравнение различных опций неплатиновой химиотерапии в контексте лечения «платинорезистентных» рецидивов РЯ. Результаты работы показали, что терапия таксанами характеризуется наиболее высокими показателями непосредственной эффективности терапии, что согласуется с результатами рандомизированных исследований [31]. Напротив, монотерапия гемцитабином и топотеканом была ассоциирована с наихудшими результатами лечения и минимальной вероятностью достижения объективного ответа на проводимую терапию.

Любопытно, что при проведении основной части мета-анализа показатель ЧОО на фоне терапии топотеканом, гемцитабином и доксорубицином/ПЛД практически не различался и составил, в соответствии с моделью случайных эффектов, 13% (95% ДИ 0,10–0,18), 10% (95% ДИ 0,07–0,14)

и 15% (95% ДИ 0,11–0,19), соответственно. В то же время, проведенный многофакторный бета-регрессионный анализ позволил выявить, что с учетом методов оценки объективного ответа и других факторов, прогнозируемая ЧОО на фоне применения таксанов, доксорубицина/ПЛД, топотекана и гемцитабина соответствует 27,8%, 19,2%, 13,2% и 9,9% соответственно.

Наше исследование имеют ряд изначальных ограничений и недостатков, и в первую очередь — ретроспективный характер проводимого сравнения эффективности терапии. Отметим, что систематический характер отбора исследований, использование модели случайных эффектов и проведение многофакторного анализа снижают вероятность преднамеренных и непреднамеренных искажений полученных результатов. В то же время, необходимо отметить, что, как и при проведении любого другого непрямого сравнения, нельзя полностью исключить влияние ряда нераспознанных факторов, которые могли оказать влияние на полученные результаты.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана частота объективного ответа — суррогатный показатель эффективности терапии, который не всегда коррелирует с отдаленными результатами лечения. Эта конечная точка была выбрана в связи с тем, что она репор-

Собственные исследования

Таблица 6. Многофакторный бета-регрессионный анализ (объективный ответ как зависимая переменная)

Фактор	Расчетное влияние (logit) ¹	Значение p
Intercept (исходная точка)	-1,779	<0,001
Таксаны	0,820	<0,001
ПЛД/доксорубин	0,333	<0,001
Топотекан	-0,112	0,001
Гемцитабин	-0,433	<0,001
Этопозид	0,159	0,01
Биологический ответ ²	0,743	<0,001
Медиана линий терапии ³	-0,0214	0,081
Серозный гистотип ³	-0,0019	0,076

$\Phi_i = 20,123$ ($p < 0,0001$); R^2 (псевдо) = 0,44; вес исследований устанавливался в соответствии с количеством включенных пациенток.

¹ Обратное преобразование можно осуществить в соответствии с формулой $\exp(x) / (\exp(x) + 1)$, где x сумма факторов.

² Оценка ответа по CA-125 или с использованием комбинированных моделей оценки эффективности терапии.

³ За каждый процентный пункт/линию терапии.

тировалась в большинстве исследований. В небольшом ретроспективном анализе, опубликованном Rose P. и соавт. в 2010 году ($n = 410$) была отмечена низкая корреляция между ЧОО и ОВ пациенток при платино-резистентных рецидивах РЯ [93]. В то же время в крупном мета-анализе, включившем 39 исследований ($n = 9223$), было показано, что при рецидивах РЯ ЧОО коррелирует с ОВ пациенток — на каждые 10% увеличения ЧОО наблюдалось достоверное увеличение ОВ пациенток на 2,83 мес., более того, данный показатель коррелировал с ОВ пациенток лучше, чем частота контроля заболевания [94]. В контексте проведения нашего исследования ВБП как конечная точка могла бы быть подвергнута сильному искажению вследствие поддерживающей терапии различными агентами, в первую очередь — ингибиторами PARP. Наконец, вся парадигма разделения рецидивов рака яичников на «платиночувствительные» и «платинорезистентные» базируется именно на частоте объективного ответа [95].

Мы не учитывали влияние BRCA1/2 статуса на результаты лечения пациенток, в то время как наличие мутаций в вышеуказанных генах является фактором, ассоциированным с повышенной эффективностью химиотерапии, ДНК-повреждающих агентов [96]. Например, Alsop и соавт. в 2012 году продемонстрировали, что у пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 ($n = 17$) платиносодержащая химиотерапия позволила достичь объективного ответа на терапию у 8 (80%) пациенток по сравнению с 43% больных на фоне неплатиновой терапии, в то время как в группе пациенток с «диким» типом указанных генов ($n = 151$) эти показатели составили 43,6% и 16,1% соответственно, хотя малое количество пациенток не позволяет сделать окончательные выводы. При этом в большинстве включенных в настоящий мета-анализ исследований, не проводилось тестирование на предмет наличия мутаций в генах BRCA1/2, и представляется маловероятным, что данный фактор мог оказать существенное влияние на полученные результаты.

Добавление к химиотерапии таргетной терапии ингибиторами сигнального пути эндотелиального фактора роста (VEGF/VEGFR) позволяет повысить эффективность терапии «платинорезистентных» рецидивов рака яичников. Для исключения возможного искажения результатов мы исключали работы, включающие какие-либо варианты таргетной терапии, в том числе антиангиогенные препараты. Соответственно, результаты нашей работы не позволяют оценить эффективность различных вариантов лечения в зависимости от применения антагонистов VEGF/VEGFR, включая бевацизумаб и/или сорафениб.

Другим ограничением нашего исследования является то, что в рамках проведенного анализа невозможно определить оптимальную последовательность применения различных вариантов противоопухолевой терапии. Рак яичников — хроническое заболевание, значительное число пациенток получает ≥ 3 линий противоопухолевой терапии [97], в свете чего не только рациональное назначение отдельных препаратов, но выработка стратегии лечения рецидивов рака яичников также представляются критически важными для улучшения результатов лечения пациенток. Не подлежит учету в рамках исследования и другой важный фактор — какие препараты получали пациентки до включения в соответствующие исследования. Тем не менее, в рамках многофакторного анализа была учтена медиана линий ранее проведенной химиотерапии, и данный фактор не показал значительного влияния на показатели частоты объективного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного мета-анализа позволяют уточнить эффективность различных опций неплатиновой химиотерапии при лечении «платинорезистентных» рецидивов РЯ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Александра С. Тюляндина, д. м. н., заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

Эдгар Р. Израелян, ординатор кафедры онкологии ФГАО ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.israelyan@yandex.ru.

Илья А. Покатаев, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Елена В. Глазкова, к. м. н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Юрий С. Сергеев, к. м. н., врач-онколог отделения хирургических методов лечения №16 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: yurisergeevmd@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-21-35

For citation: Rumyantsev A. A., Tyulyandina A. S., Israelyan E. R., Pokataev I. A., Fedyanin M. Yu., Glazkova E. V., Tjulandin S. A. Efficacy of non-platinum chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: a meta-analysis. *Malignant Tumours*. 2022 ; 12 (1) : 21–35 (In Russ.)

EFFICACY OF NON-PLATINUM CHEMOTHERAPY IN PLATINUM-RESISTANT OVARIAN CANCER: A META-ANALYSIS

A. A. Rumyantsev¹, A. S. Tyulyandina^{1,2}, E. R. Israelyan³, I. A. Pokataev⁴, M. Yu. Fedyanin¹, E. V. Glazkova¹, Yu. S. Sergeev^{1,2}, S. A. Tjulandin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

Abstract

Background: Recurrent ovarian cancer (OC) patients with platinum-free interval (PFI) < 6 mo. are usually considered platinum-resistant and treated with non-platinum based chemotherapy. There is a lack of evidence to compare various non-platinum therapeutic options in patients with platinum-resistant ovarian cancer (PROC). We conducted meta-analysis to assess efficacy of various therapeutic options in PROC patients. This article aimed to compare non-platinum therapeutic regimens.

Methods: We queried the PubMed database for full-text articles and abstracts on the treatment of PROC patients (01/01/2000–01/06/2019 timeframe). Inclusion criteria were: 1) epithelial ovarian cancer; 2) recurrent disease ≤ 6 mo. after platinum-based chemotherapy; 3) standard therapy with platinum- or non-platinum agents; 4) no targeted

Собственные исследования

therapy, investigational agents or non-platinum doublets; 5) reported response rate (RR) and assessment criteria. Proportion meta-analysis (random-effect model) and beta-regression were conducted to assess efficacy of various options. Statistical analysis was done with meta and betareg packages of R software.

Results: We identified 7156 articles and screened them for title and abstract, 157 studies were left for further analysis. Efficacy of non-platinum- and platinum-based therapy was assessed in 113 (n = 5272) and 44 (n = 1055) trials respectively, only the latter were included in this analysis. In meta-proportion random-effect model RR among patients treated with taxanes, etoposide, doxorubicin/PLD, topotecan and gemcitabine were 27 % (95 % CI 0.21–0.34), 19 % (95 % CI 0.13–0.27), 15 % (95 % CI 0.11–0.19), 13 % (95 % CI 0.10–0.18) and 10 % (95 % CI 0.07–0.14), respectively. Multiple beta-regression model accounting for response assessment method, number of prior therapy lines and other factors confirmed the results.

Conclusions: Taxanes monotherapy may be the most effective therapeutic option for patients who are not candidates for platinum-based chemotherapy.

Keywords: ovarian cancer, platinum-resistant ovarian cancer, non-platinum chemotherapy, meta-analysis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexey A. Rumyantsev, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Alexandra S. Tyulyandina, MD, PhD, DSc, Head of the Department, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

Edgar R. Israelyan, Clinical Resident, Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

Ilya A. Pokataev, MD, PhD, DSc, Head of the Medical Oncology Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Elena V. Glazkova, MD, PhD, Medical Oncologist, Department of Chemotherapy № 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Yuri S. Sergeev, MD, PhD, Surgical Oncologist, Department of Cancer Surgery №16 N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor of the Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: yurisergeevmd@mail.ru

Sergey A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy № 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Злокачественные новообразования в России в 2019 году: заболеваемость и смертность году – М.: МНИОМ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5.
- Тюляндина АС, Коломиец ЛА, Морхов КЮ, et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные Опухоли. 2021;11 (3s2):158-171.
- Электронный ресурс: NCCN Clinical practice guidelines - Ovarian cancer, 2022. Последний доступ: 01.02.2022. Доступно онлайн на веб-странице: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J Natl Cancer Inst. 2000;92 (3):12.
- Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016;62:132-137. doi:10.1016/j.ejca. 2016.03.081
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47 (1):207-214. doi:10.1002/1097-0142 (19810101) 47:1 <207::AID-CNCR2820470134 > 3.0. CO;2-6
- Rustin GJS, Timmers P, Nelstrop A, et al. Comparison of CA-125 and Standard Definitions of Progression of Ovarian Cancer in the Intergroup Trial of Cisplatin and Paclitaxel Versus Cisplatin and Cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2006;24 (1):45-51. doi:10.1200/JCO. 2005.01.2757

8. Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21 (2):419-423. doi:10.1097/IGC. 0b013e3182070f17
9. Safra T, Ron I, Boaz M, et al. Heavily pretreated ovarian cancer patients treated by single-agent gemcitabine. A retrospective outcome comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Oncol*. 2006;45 (4):463-468. doi:10.1080/02841860500509035
10. Chanpanitkitchot S, Tangjitgamol S, Khunnarong J, Thavaramara T, Pataradool K, Srijaipracharoen S. Treatment Outcomes of Gemcitabine in Refractory or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15 (13):5215-5221. doi:10.7314/APJCP. 2014.15.13.5215
11. Kurzeder C, Bover I, Marmé F, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial Evaluating Pertuzumab Combined With Chemotherapy for Low Tumor Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 mRNA-Expressing Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PENELOPE). *J Clin Oncol*. 2016;34 (21):2516-2525. doi:10.1200/JCO. 2015.66.0787
12. Yoshino K, Hiramatsu K, Enomoto T, et al. Salvage Chemotherapy Using Gemcitabine for Taxane/ Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Single Institutional Experience. *ANTICANCER Res*. Published online 2012:5.
13. Gonzalez BO, Martin AG, Barcelo IB, et al. A Phase II Trial of Fixed-Dosed Rate Gemcitabine in Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) Trial. *Am J Clin Oncol*. 2008;31 (5):481-487. doi:10.1097/COC. 0b013e31816d1c7b
14. D'Agostino G, Ferrandina G, Ludovisi M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2003;89 (7):1180-1184. doi:10.1038/sj. bjc. 6601284
15. Markman M, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;90 (3):593-596. doi:10.1016/S0090-8258 (03) 00399-8
16. Prasad M, Ben-Porat L, Hoppe B, et al. Costs of treatment and outcomes associated with second-line therapy and greater for relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;93 (1):223-228. doi:10.1016/j. ygyno. 2004.01.014
17. Makhija S, Amler LC, Glenn D, et al. Clinical Activity of Gemcitabine Plus Pertuzumab in Platinum-Resistant Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28 (7):1215-1223. doi:10.1200/JCO. 2009.22.3354
18. Takei Y, Takahashi Y, Machida S, et al. Response to and toxicity of gemcitabine for recurrent ovarian cancer according to number of previous chemotherapy regimens: GEM and number of previous regimens. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43 (2):358-364. doi:10.1111/jog. 13203
19. Suprasert P, Cheewakriangkrai C, Manopunya M. Outcome of Single Agent Generic Gemcitabine in Platinum-Resistant Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13 (2):517-520. doi:10.7314/APJCP. 2012.13.2.517
20. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25 (19):2811-2818. doi:10.1200/JCO. 2006.09.6735
21. Ichikawa R, Torii Y, Oe S, et al. Retrospective comparative study of irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin for platinum-resistant or -refractory epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290 (5):979-984. doi:10.1007/s00404-014-3268-7
22. Wilailak S, Linasmita V. A Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology*. 2004;67 (3-4):183-186. doi:10.1159/000081315
23. Gorumlu G, Kucukzeybek Y, Kemal-Gul M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients.:4.
24. Dear RF, Gao B, Harnett P. Recurrent ovarian cancer: Treatment with pegylated liposomal doxorubicin; a Westmead Cancer Care Centre experience. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010;6 (1):66-73. doi:10.1111/j. 1743-7563.2009.01263. x
25. Chou HH, Wang KL, Chen CA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Lipo-Dox®) for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma: A Taiwanese gynecologic oncology group study with long-term follow-up. *Gynecol Oncol*. 2006;101 (3):423-428. doi:10.1016/j. ygyno. 2005.10.027
26. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 Trial of Liposomal Doxorubicin (40 mg/m²) in Platinum/Paclitaxel-Refractory Ovarian and Fallopian Tube Cancers and Primary Carcinoma of the Peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2000;78 (3):369-372. doi:10.1006/gy. 2000.5921
27. Strauss HG, Hemsén A, Karbe I, Lautenschläger C, Persing M, Thomssen C. Phase II trial of biweekly pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-refractory ovarian and peritoneal cancer: *Anticancer Drugs*. 2008;19 (5):541-545. doi:10.1097/CAD. 0b013e3282fcbbf7
28. Campos SM, Penson RT, Mays AR, et al. The Clinical Utility of Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;81 (2):206-212. doi:10.1006/gy. 2000.5980

Собственные исследования

29. Naumann RW, Coleman RL, Burger RA, et al. PRECEDENT: A Randomized Phase II Trial Comparing Vintafolide (EC145) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Combination Versus PLD Alone in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31 (35):4400-4406. doi:10.1200/JCO. 2013.49.7685
30. Vergote I, Finkler NJ, Hall JB, et al. Randomized Phase III Study of Canfosfamide in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20 (5):772-780. doi:10.1111/IGC. 0b013e3181daaf59
31. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32 (13):1302-1308. doi:10.1200/JCO. 2013.51.4489
32. Adams SF, Marsh EB, Elmasri W, et al. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123 (3):486-491. doi:10.1016/j.ygyno. 2011.08.032
33. Rose PG, Hawthorne Maxson J, Fusco N, Mossbrugger K, Rodriguez M. Liposomal Doxorubicin in Ovarian, Peritoneal, and Tubal Carcinoma: A Retrospective Comparative Study of Single-Agent Dosages. *Gynecol Oncol.* 2001;82 (2):323-328. doi:10.1006/gyngo. 2001.6272
34. Steppan I, Reimer D, Sevelde U, Ulmer H, Marth C, Zeimet AG. Treatment of Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer with Pegylated Liposomal Doxorubicin – An Evaluation of the Therapeutic Index with Special Emphasis on Cardiac Toxicity. *Chemotherapy.* 2009;55 (6):391-398. doi:10.1159/000262452
35. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, et al. Phase II Study of Liposomal Doxorubicin in Platinum- and Paclitaxel-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18 (17):3093-3100. doi:10.1200/JCO. 2000.18.17.3093
36. Hensley ML, Hoppe B, Leon L, et al. The Costs and Efficacy of Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory Ovarian Cancer in Heavily Pretreated Patients. *Gynecol Oncol.* 2001;82 (3):464-469. doi:10.1006/gyngo. 2001.6299
37. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28 (19):3107-3114. doi:10.1200/JCO. 2009.25.4037
38. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19 (14):3312-3322. doi:10.1200/JCO. 2001.19.14.3312
39. Colombo N, Kutarska E, Dimopoulos M, et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Patupilone (EPO906) With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory or -Resistant Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30 (31):3841-3847. doi:10.1200/JCO. 2011.38.8082
40. Alici S, Saip P, Eralp Y, Aydinler A, Topuz E. Oral Etoposide (VP16) in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer (EOC): *Am J Clin Oncol.* 2003;26 (4):358-362. doi:10.1097/01. COC. 0000020590.62677. E0
41. Kucukoner M, Isikdogan A, Yaman S, et al. Oral Etoposide for Platinum-Resistant and Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: a Study by the Anatolian Society of Medical Oncology. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13 (8):3973-3976. doi:10.7314/APJCP. 2012.13.8.3973
42. Bozkaya Y, Doğan M, Umut Erdem G, et al. Effectiveness of low-dose oral etoposide treatment in patients with recurrent and platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37 (5):649-654. doi:10.1080/01443615.2017.1290056
43. Elkas JC, Holschneider CH, Katz B, et al. The use of continuous infusion topotecan in persistent and recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13 (2):138-141. doi:10.1046/j. 1525-1438.2003.13020. x
44. Denschlag D, Watermann D, Hörig K, Kissel C, Tempfer C, Gitsch G. Topotecan as a Continuous Infusion Over 14 Days in Recurrent Ovarian Cancer Patients.:3.
45. Kakolyris S, Kouroussis Ch, Souglakos J, et al. A Phase I Clinical Trial of Topotecan Given Every 2 Weeks in Patients with Refractory Solid Tumors. *Oncology.* 2001;61 (4):265-270. doi:10.1159/000055332
46. Levy T, Inbar M, Menczer J, Grisaru D, Glezerman M, Safra T. Phase II study of weekly topotecan in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95 (3):686-690. doi:10.1016/j. ygyno. 2004.09.005
47. Downs LS, Judson PL, Argenta PA, et al. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2008;112 (2):331-339. doi:10.1002/cncr. 23164
48. Vandepuit I, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Vergote I. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17 (1):83-87. doi:10.1111/j. 1525-1438.2007.00789. x
49. Brown JV, Peters WA, Rettenmaier MA, et al. Three-consecutive-day topotecan is an active regimen for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;88 (2):136-140. doi:10.1016/S0090-8258 (02) 00021-5

50. Hu CF, Ou YC, Fu HC, et al. The use of weekly topotecan in the treatment of heavily pretreated recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer: The Kaohsiung Chang Gung experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54 (1):43-47. doi:10.1016/j. tjog. 2014.11.005
51. Mitchell SK, Carson LF, Judson P, Downs LS. Efficacy and tolerability of lower-dose topotecan in recurrent ovarian cancer: a retrospective case review. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15 (5):793-798. doi:10.1111/j. 1525-1438.2005.00138. x
52. Piura B, Rabinovich A. Topotecan in heavily pretreated patients with recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15 (4):612-617. doi:10.1111/j. 1525-1438.2005.00116. x
53. O'Malley DM, Azodi M, Makkenchery A, et al. Weekly topotecan in heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2005;98 (2):242-248. doi:10.1016/j. ygyno. 2005.04.032
54. Anand A, Chan SY. The use of topotecan for relapsed ovarian cancer in accordance with the National Institute for Clinical Excellence guidance 2001: the Nottingham experience. *Clin Oncol.* 2004;16 (8):543-548. doi:10.1016/j. clon. 2004.07.003
55. Bruchim I, Ben-Harim Z, Piura E, Haran G, Fishman A. Analysis of two topotecan treatment schedules in patients with recurrent ovarian cancer. *J Chemother.* 2016;28 (2):129-134. doi:10.1080/1120009X. 2015.1115195
56. Le T, Hopkins L, Baines KA, Rambout L, Fung-Kee-Fung M. Prospective evaluation of weekly topotecan in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18 (3):428-431. doi:10.1111/j. 1525-1438.2007.01041. x
57. Karabulut B, Sezgin C, Terek MC, et al. Topotecan in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer. *Chemotherapy.* 2005;51 (6):347-351. doi:10.1159/000088959
58. Rose PG, Gordon NH, Fusco N, et al. A Phase II and Pharmacokinetic Study of Weekly 72-h Topotecan Infusion in Patients with Platinum-Resistant and Paclitaxel-Resistant Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;78 (2):228-234. doi:10.1006/gyno. 2000.5844
59. Safra T, Menczer J, Bernstein R, et al. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105 (1):205-210. doi:10.1016/j. ygyno. 2006.11.017
60. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Phase 2 Evaluation of Topotecan Administered on a 3-Day Schedule in the Treatment of Platinum- and Paclitaxel-Refractory Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;79 (1):116-119. doi:10.1006/gyno. 2000.5902
61. Poveda A, del Campo J, Ray-Coquard I, et al. Phase II randomized study of PM01183 versus topotecan in patients with platinum-resistant/ refractory advanced ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017;28 (6):1280-1287. doi:10.1093/annonc/ mdx111 | 1281
62. Conteduca V, Gurioli G, Rossi L, et al. Oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) as a salvage chemotherapy in heavily-pretreated platinum-resistant ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2018;18 (1). doi:10.1186/s12885-018-5180-1
63. Montazeri A, Culine S, Laguerre B, et al. Individual Adaptive Dosing of Topotecan in Ovarian Cancer.:7.
64. Rodriguez M, Rose PG. Improved Therapeutic Index of Lower Dose Topotecan Chemotherapy in Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83 (2):257-262. doi:10.1006/gyno. 2001.6365
65. Gronlund B, Hansen HH, Høgdall C, Engelholm SA. Efficacy of low-dose topotecan in second-line treatment for patients with epithelial ovarian carcinoma: Low-Dose Topotecan and Ovarian Cancer. *Cancer.* 2002;95 (8):1656-1662. doi:10.1002/cncr. 10838
66. Largillier R, Valenza B, Ferrero JM, et al. Haematological Evaluation of Weekly Therapy with Topotecan for the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer Resistant to Platinum-Based Therapy. *Oncology.* 2007;73 (3-4):177-184. doi:10.1159/000127384
67. Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19 (9):1247-1258. doi:10.1016/S1470-2045 (18) 30372-3
68. Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114 (2):199-205. doi:10.1016/j. ygyno. 2009.04.026
69. Calcagno M, Bellati F, Palaia I, et al. Three-Day Topotecan Schedule in Heavily Pretreated Recurrent Ovarian Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19 (3):455-459. doi:10.1111/IGC. 0b013e3181a1a7d2
70. Clarke-Pearson DL, Van Le L, Iveson T, et al. Oral Topotecan as Single-Agent Second-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19 (19):3967-3975. doi:10.1200/JCO. 2001.19.19.3967
71. Abushahin F, Singh DK, Lurain JR, Grendys EC, Rademaker AW, Schink JC. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108 (1):53-57. doi:10.1016/j. ygyno. 2007.08.062

Собственные исследования

72. Safra T, Berman T, Yachnin A, et al. Weekly Topotecan for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma: Tolerability and Efficacy Study—The Israeli Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23 (3):475-480. doi:10.1097/IGC. 0b013e3182866944
73. Sehoul J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A Randomized Multicenter Phase II Trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29 (2):242-248. doi:10.1200/JCO. 2009.27.8911
74. Kita T, Kikuchi Y, Takano M, et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92 (3):813-818. doi:10.1016/j. ygyno. 2003.12.002
75. Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW, Webster KD, Markman M. Treatment of Relapsed Carcinoma of the Ovary with Single-Agent Paclitaxel Following Exposure to Paclitaxel and Platinum Employed as Initial Therapy. *Gynecol Oncol*. 2000;79 (2):211-215. doi:10.1006/gy. 2000.5958
76. Niwa Y, Nakanishi T, Kuzuya K, Nawa A, Mizutani S. Salvage treatment with docetaxel for recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003;8 (6):343-347. doi:10.1007/s10147-003-350-8
77. Ghamande S, Lele S, Marchetti D, Baker T, Odunsi K. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 (2):142-147. doi:10.1046/j. 1525-1438.2003.13045. x
78. Linch M, Stavridi F, Hook J, Barbachano Y, Gore M, Kaye SB. Experience in a UK cancer centre of weekly paclitaxel in the treatment of relapsed ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;109 (1):27-32. doi:10.1016/j. ygyno. 2008.01.007
79. Berkenblit A, Seiden MV, Matulonis UA, et al. A phase II trial of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant epithelial ovarian, primary peritoneal serous cancer, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95 (3):624-631. doi:10.1016/j. ygyno. 2004.08.028
80. Markman M, Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 trial of single agent docetaxel in platinum and paclitaxel-refractory ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2003;91 (3):573-576. doi:10.1016/j. ygyno. 2003.08.001
81. Le T, Hopkins L, Baines KA, Rambout L, Al Hayki M, Kee Fung MF. Prospective evaluations of continuous weekly paclitaxel regimen in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;102 (1):49-53. doi:10.1016/j. ygyno. 2005.11.025
82. Katsumata N, Tsunematsu R, Tanaka K, et al. A phase II trial of docetaxel in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer: A Japanese Cooperative Study. *Ann Oncol*. 2000;11 (12):1531-1536. doi:10.1023/A:1008337103708
83. McNeish IA, Ledermann JA, Webber L, et al. A randomised, placebo-controlled trial of weekly paclitaxel and sunitinib (AZD0530) in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer†. *Ann Oncol*. 2014;25 (10):1988-1995. doi:10.1093/annonc/mdu363
84. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16 (5):561-568. doi:10.1016/S1470-2045 (15) 70115-4
85. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2011;122 (1):111-115. doi:10.1016/j. ygyno. 2011.03.036
86. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;101 (3):436-440. doi:10.1016/j. ygyno. 2005.10.036
87. Coleman RL, Moon J, Sood AK, et al. Randomised phase II study of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel followed by vandetanib in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma: SWOG S0904. *Eur J Cancer*. 2014;50 (9):1638-1648. doi:10.1016/j. ejca. 2014.03.005
88. Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol*. 2012;23 (2):346-352. doi:10.1093/annonc/mdr149
89. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88 (2):130-135. doi:10.1016/S0090-8258 (02) 00091-4
90. Liu JF, Ray-Coquard I, Selle F, et al. Randomized Phase II Trial of Seribantumab in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34 (36):4345-4353. doi:10.1200/JCO. 2016.67.1891
91. Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III Trial of Paclitaxel at Two Dose Levels, the Higher Dose Accompanied by Filgrastim at Two Dose Levels in Platinum-Pretreated Epithelial Ovarian Cancer: An Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 2003;21 (15):2843-2848. doi:10.1200/JCO. 2003.10.082

92. Rumyantsev A, Tyulyandina A, Fedyanin M, et al. Efficacy of platinum-based chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: A systematic review with pooled analysis of outcomes. *J Clin Oncol.* 2020;38 (15_suppl): e18076-e18076. doi:10.1200/JCO. 2020.38.15_suppl. e18076
93. Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;117 (2):324-329. doi:10.1016/j. ygyno. 2010.01.040
94. Siddiqui MK, Tyczynski J, Pahwa A, Fernandes AW. Objective response rate is a possible surrogate endpoint for survival in patients with advanced, recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146 (1):44-51. doi:10.1016/j. ygyno. 2017.03.515
95. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer.* 1989;59 (4):650-653. doi:10.1038/bjc. 1989.132
96. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation–Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30 (21):2654-2663. doi:10.1200/JCO. 2011.39.8545
97. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-2612. doi:10.1093/annonc/mds203