



Жаркова Е.Ю. ✉, Суколинская Е.В., Сергеева О.П., Мавричев С.А.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Лекарственное лечение рецидивов эпителиального рака яичников

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи – все авторы.

Этические нормы. При проведении исследования и подготовке рукописи соблюдены этические нормы.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Подана: 16.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: enuoti@gmail.com

Резюме

Рак яичников занимает лидирующее положение по показателю смертности среди всех злокачественных новообразований репродуктивной женской системы. Тактика лечения впервые выявленного рака яичников заключается в выполнении максимально возможной циторедуктивной операции в сочетании с комбинированной химиотерапией. Несмотря на высокую эффективность 1-й линии химиотерапии, примерно у 10% пациентов прогрессирование заболевания развивается в ходе лечения, а у 55–75% – в первые 2 года после окончания лечения. Выбор режима лекарственной терапии рецидива рака яичников в первую очередь зависит от времени наступления прогрессирования опухолевого процесса. Если прогрессирование заболевания возникло более чем через 6 месяцев с момента последнего введения препаратов платины (платиночувствительный рак яичников), то таким пациентам показано назначение карбоплатина/цисплатина в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, не назначавшимся ранее, а если после завершения лечения прошло более 2 лет – возвращаются к тому же режиму, который применялся изначально. В случае наступления прогрессирования опухолевого процесса менее чем через 6 месяцев с момента последнего введения препаратов платины (платинорезистентный рак яичников) назначаются неплатиновые лекарственные средства в виде как монотерапии (паклитаксел, топотекан, гемцитабин, пегилированный липосомальный доксорубин и др.), так и дуплетов. Добавление к лечению бевацизумаба и PARP-ингибиторов в ряде случаев приводит к увеличению времени до прогрессирования и общей выживаемости.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, платиночувствительность, платинорезистентность, бевацизумаб, PARP-ингибиторы

Zharkova K. ✉, Sukalinskaja A., Siarheyeva O., Mavrichev S.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Pharmaceutical Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: obtaining data for analysis, analysing the obtained data, reviewing publications on the topic, writing the text of the article – all authors.

Ethical Standards. Ethical standards were observed in the conduct of the study and preparation of the manuscript

Funding. The work was performed without sponsor support

Submitted: 16.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: enuoti@gmail.com

Abstract

Ovarian cancer takes a leading position in terms of mortality among all malignant neoplasms of the female reproductive system. The tactic of treating newly diagnosed ovarian cancer is to perform the maximum possible cytoreductive surgery in combination with chemotherapy. Despite the high effectiveness of the first line of chemotherapy, approximately 10% of patients develop disease progression during treatment, and 55–75% of patients – in the first two years after the end of treatment. The choice of a drug therapy regimen for ovarian cancer recurrence primarily depends on the time of onset of the progression of the tumor process. If the progression of the disease occurred more than 6 months after the last administration of platinum preparations (platinum-sensitive ovarian cancer), then such patients are shown the appointment of carboplatin/cisplatin in combination with another antitumor drug that was not prescribed earlier, and if more than two years have passed after the completion of treatment, they return to the same regimen that was used initially. In case of progression of the tumor process less than 6 months after the last administration of platinum preparations (platinum-resistant ovarian cancer), non-platinum drugs are prescribed as monotherapy (paclitaxel, topotecan, gemcitabine, pegylated liposomal doxorubicin, etc.) and in the form of duplets. The addition of bevacizumab and PARP inhibitors to treatment in some cases leads to an increase in the time to progression and overall survival.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, platinum sensitivity, platinum resistance, bevacizumab, PARP inhibitors

Тактика лечения впервые выявленного рака яичников (РЯ) заключается в выполнении максимально возможной циторедуктивной операции в сочетании с комбинированной химиотерапией (ХТ) [1]. Системная лекарственная терапия является обязательной частью комплексного лечебного процесса, за исключением IA- и IB-стадий заболевания с несветлоклеточным гистологическим типом и низкой степенью злокачественности, так как у этих пациентов более чем в 90% при проведении только хирургического лечения в последующем не регистрируется прогрессирования заболевания [2, 3].

Основными базовыми препаратами для лекарственного лечения РЯ являются препараты платины, которые применяются, как правило, в сочетании с другими противоопухолевыми средствами [4].

Стандартными схемами ХТ 1-й линии при раке яичников в настоящее время являются следующие комбинации противоопухолевых средств: карбоплатин+паклитаксел [4], карбоплатин+доцетаксел [5], цисплатин+паклитаксел [4], карбоплатин+пегилированный липосомальный доксорубицин (ПЛД) [6]. Отсутствие различий в эффективности данных схем ХТ отображено в ряде крупных рандомизированных исследований [4–6].

К сожалению, несмотря на высокую эффективность 1-й линии ХТ, примерно у 10% пациентов прогрессирование заболевания развивается в ходе лечения, а у 55–75% – в первые 2 года после окончания лечения [7].

Согласно данным консенсуса Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) [8], выделяют следующие виды РЯ в зависимости от сроков наступления прогрессирования:

- платинорефрактерный РЯ (возврат болезни произошел во время или спустя 4 недели после последнего введения препаратов платины);
- платинорезистентный РЯ (возврат болезни произошел в сроки до 6 месяцев после последнего введения платины);
- относительно платиночувствительный РЯ (возврат болезни произошел в течение 6–12 месяцев с момента последнего введения платины);
- платиночувствительный РЯ (возврат болезни произошел более чем через 12 месяцев с момента последнего введения препаратов платины).

Помимо сроков наступления прогрессирования заболевания при выборе терапии эпителиального РЯ необходимо учитывать такие факторы, как количество предшествующих линий лечения, наличие/отсутствие мутации в гене BRCA, общее состояние пациента, сопутствующая патология, переносимость лечения [9].

■ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЯ

Если прогрессирование заболевания наступило не ранее чем через 6 месяцев с момента последнего введения препаратов платины [10–12], то таким пациентам показано назначение карбоплатина/цисплатина в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, не назначавшимся ранее, а если после завершения лечения прошло более 2 лет – возвращаются к тому же режиму, который применялся изначально [10].

Использование препаратов платины в виде монотерапии менее эффективно, чем препаратов платины в сочетании с другими цитостатиками (дуплеты) [13, 14].

Применение неплатиновых лекарственных препаратов при лечении платиночувствительных рецидивов РЯ менее эффективно, чем использование платиносодержащих дуплетов. К примеру, в крупном рандомизированном исследовании [15] сравнивали эффективность комбинации трабектедина и пегилированного липосомального доксорубицина (ПЛД) и комбинации карбоплатина и ПЛД у 422 пациентов с прогрессированием РЯ, наступившим в сроки от 6 до 12 месяцев с момента последнего введения препаратов платины. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) была больше в группе пациентов, получавших карбоплатин в сочетании с ПЛД.

Добавление к схеме лечения платиночувствительного рецидива РЯ бевацизумаба приводит к удлинению ВДП на 1,7–4 месяца [16–18].

Настоящим прорывом в лечении РЯ стало появление PARP-ингибиторов. Добавление этих препаратов к лечению платиночувствительного рецидива РЯ позволяет значительно увеличить ВДП и общую выживаемость (ОВ) у пациентов как с наличием мутации в гене BRCA, так и без нее [19, 20].

■ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОГО РЯ

В случае наступления прогрессирования опухолевого процесса менее чем через 6 месяцев с момента последнего введения препаратов платины, медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 10–12 месяцев, а при прогрессировании во время применения препаратов платины – лишь 3–5 месяцев [21].

При установлении платинорезистентности опухоли, как правило, назначаются неплатиновые лекарственные средства в виде монотерапии (см. таблицу).

Частота объективного ответа опухоли на лечение составляет 3–35%, а медиана ВДП – 2,1–7,2 месяца.

Эффективность и безопасность применения комбинированных режимов ХТ в лечении платинорезистентного РЯ отображены во многих научных публикациях.

Так, в мультицентровом итальянском исследовании показана эффективность комбинации гемцитабина в дозе 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни и эпирубицина в дозе 60 мг/м² 1 день каждые 3 недели. В исследование были включены 50 пациентов, у 32 из них рецидив заболевания произошел в сроки до 6 месяцев с момента последнего введения платины. Частота объективного ответа составила 42% (в группе платинорезистентных пациентов – 37,5%). Медиана ВДП составила 8 месяцев для общей группы и 4 месяца для группы пациентов с платинорезистентным РЯ. Медиана ОВ получилась 23,5 месяца и 15 месяцев для платинорезистентного РЯ [35].

Pectasides D. et al. [36] опубликовали данные исследования, в котором оценивали эффект использования гемцитабина в дозе 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни в комбина-

Лекарственные средства, используемые при платинорезистентном РЯ
Drugs used in platinum-resistant OC

Лекарственное средство	Частота объективного ответа	Медиана ВДП	Авторы
Паклитаксел (еженедельно)	4–35%	3,7–7 месяцев	Markman et al., 2002 [22] Ghamande et al., 1998 [23] Apolone et al., 2004 [24] Baird et al., 2010 [25] Lortholary et al., 2012 [26] Poveda et al., 2015 [27]
Паклитаксел (1 раз в 3 недели)	16–33%	3,5–4 месяца	Thigpen et al., 1994 [28] Bolis et al., 1999 [29] Piccart et al., 2000 [30]
ПЛД	8–26%	4–7 месяцев	Muggia et al., 1997 [31] Gordon et al., 2001 [32] Ferrandina et al., 2008 [33] Poveda et al., 2015 [27]
Топотекан	3–20%	2,1–5,7 месяца	Creemers et al., 1996 [34] Gordon et al., 2001 [32] Poveda et al., 2015 [27]
Гемцитабин	25–29%	5–7,2 месяца	Ferrandina et al., 2008 [33]

ции с ПЛД 30 мг/м² в 1-й день и комбинации цисплатина 60 мг/м² с циклофосфаном 600 мг/м², применяемых в альтернирующем режиме каждый 21 день, у пациентов с резистентным РЯ. Объективный эффект достигнут в 37,5% случаев (у 4 пациентов зарегистрирован полный эффект). Медиана ВДП и ОВ составила 6,9 и 18,2 месяца соответственно.

В небольшом французском исследовании, представленном Ray-Coquard I. et al. [37], в которое были включены 50 пациентов с рецидивом РЯ, оценивали эффективность схемы: оксалиплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день в сочетании с гемцитабином в дозе 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни с интервалом между курсами 21 день. Частота ответа составила 18%. Медиана ВДП и ОВ – 4,6 и 11,4 месяца.

В корейском исследовании представлены данные применения гемцитабина в дозе 1000 мг/м² в комбинации с винорелбином 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждый 21 день. Среди 44 пациентов с платинорезистентным и платинорефрактерным РЯ частота объективного ответа составила 22,7%, медиана ВДП – 3,4 месяца, а ОВ – 14,5 месяца. Режим отличался выраженной гематологической токсичностью. Частота нейтропении 3–4-й степени наблюдалась в половине случаев, 15 пациентам выполнена редукция дозы цитостатиков [38].

Nishio S. et al. [39] опубликовали данные пилотного исследования, в котором для лечения 27 женщин с платино- и паклитаксел-резистентным РЯ применяли иринотекан в дозе 70 мг/м² в 1-й и 15-й дни в сочетании с приемом этопозида внутрь 50 мг ежедневно. Пациентам с предшествующими 4–5 линиями терапии доза иринотекана была редуцирована до 60 мг/м². Частота объективного ответа была достаточно высокой и составила 44,4%. Гематологические осложнения 3–4-й степени токсичности имели место в 59,3% случаев. У 1 пациента развился вторичный острый миелоидный лейкоз.

Опыт использования треосульфана в сочетании с гемцитабином в лечении рецидивов РЯ представлен Hilman S. et al. [40]. Лечение проведено 49 женщинам с диагностированным платинорезистентным РЯ. Цитостатики вводили по 2 схемам: треосульфан 5 г/м² в сочетании с гемцитабином 1000 мг/м² в 1-й день с интервалом между курсами 21 день; пероральный треосульфан 5 г/м² ежедневно в течение 5 последовательных дней и гемцитабин 1000 мг/м² с интервалом между курсами 14 дней. Платинорезистентный рецидив РЯ наблюдался у 26 (54%) пациентов, относительно платиночувствительный – у 10 (20,4%) и платиночувствительный – у 13 (26,5%). Частота объективного ответа у всех пациентов составила 53%, медиана ВДП и ОВ – 6,3 и 13,7 месяца. Авторами не представлены отдельно результаты в отношении пациентов с платинорезистентным РЯ. Нейтропения 4-й степени выраженности в сочетании с развитием сепсиса зарегистрирована в 2 случаях.

Эффективность и безопасность применения триплета эпирубицин+цисплатин+капецитабин отображены в данных ретроспективного исследования, в которое включены 34 пациента с платинорефрактерным/резистентным РЯ. Частота ответа опухоли на лечение составила 45%, медиана ВДП – 6,4 месяца, а ОВ – 10,6 месяца. Редукция дозы из-за токсичности понадобилась лишь в 13% курсов ХТ [41].

Safrat T. et al. [42] представили данные небольшого исследования, в котором изучали эффективность и безопасность применения капецитабина в сочетании с доцетакселом у пациентов с платинорезистентным РЯ. Доцетаксел вводили внутривенно в дозе 35 мг/м² в 1-й и 8-й дни, капецитабин 1000 мг/м² per os в 1–14-й дни 21-днев-

ного курса. Из 9 включенных в исследование пациентов частота ответа опухоли на лечение достигла 44,4%, не выявлено случаев миелотоксичности 3–4-й степени.

Применение комбинации топотекана в сочетании с ифосфамидом в отношении платинорезистентного РЯ представлено в итальянском исследовании, в которое были включены 39 пациентов. Топотекан вводили в дозе 1,3 мг/м² в 1–3-й дни, ифосфамид – в дозе 1 500 мг/м² в 1–2-й дни, интервал между курсами составил 3 недели. Нейтропения 3–4-й степени выраженности развилась в 25% случаев. У 26 пациентов использованы КСФ. Частота ответа составила 41% [43].

В мультицентровом исследовании из Италии показана эффективность комбинации паклитаксела в дозе 135 мг/м² в 1-й день и ифосфамида в дозе 1–2 г/м² во 2-й и 3-й дни каждые 3 недели. В исследование был включен 31 пациент, у 21 из них прогрессирование заболевания установлено в сроки до 6 месяцев с момента последнего введения платины. Частота объективного ответа в группе платинорезистентных пациентов составила 19% [44].

В исследование по изучению комбинации винорелбин+доцетаксел включены 46 пациентов с платино- и паклитаксел-резистентным РЯ. Винорелбин вводили в дозе 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни, доцетаксел – в дозе 70 мг/м² в 8-й день, интервал между курсами составил 3 недели. КСФ с профилактической целью вводили в 12–16-й дни. Бесплатиновый интервал в среднем составил 4,3 месяца. Оценка эффекта по критериям RECIST была проведена после 4 курсов ХТ. Полный эффект зарегистрирован у 3 пациентов (6,5%), частичный – у 9 пациентов (17,4%), стабилизация заболевания отмечена в 34,8%. Медиана ВДП составила 4,5 месяца, ОВ – 9,3 месяца. Фебрильная нейтропения развилась в 20% [45].

Garsia A.A. et al. [46] опубликовали данные исследования, в котором для лечения 20 женщин с платинорезистентным РЯ применяли доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день в сочетании с приемом гемцитабина в дозе 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Интервал между курсами – 3 недели. Медиана ВДП составила 3 месяца, ОВ – 15,5 месяца. Лечение сопровождалось высокой частотой возникновения миелосупрессии 3–4-й степени выраженности (70%).

В мультицентровом проспективном исследовании 2-й фазы оценивали эффективность и токсичность комбинации доцетаксел+иринотекан у пациентов с платинорезистентным РЯ. Доцетаксел в дозе 60 мг/м² и иринотекан в дозе 200 мг/м² вводили в 1-й день с интервалом в 3 недели. Со 2-го по 6-й день с профилактической целью применялись КСФ. В исследование был включен 31 пациент. Зарегистрировано 2 полных ответа (7%) и 4 частичных ответа (14%) опухоли на лечение. Медиана ВДП была 5 месяцев, ОВ – 11 месяцев, одногодичная выживаемость составила почти 50%. Нейтропения 3-й и 4-й степени выраженности наблюдалась у 23% пациентов, тромбоцитопения – у 6% и фебрильная нейтропения – у 13%. Диарея 3-й степени выраженности развилась у 3% женщин [47].

Целью еще одного исследования, проведенного итальянскими учеными, в которое были включены всего 13 пациентов с платинорефрактерным/резистентным РЯ, было определение оптимальной дозы ПЛД в сочетании с винорелбином. Установлено, что рекомендуемые дозы для исследуемой комбинации следующие: ПЛД – 30 мг/м² в 1-й день, винорелбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Частота ответа опухоли составила 20,7% [48].

На базе Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии в период с 2016 по 2022 г. было проведено исследование эффективности и безопасности применения треоосульфана в сочетании с иринотеканом при лечении платинорезистентного РЯ. Всего в исследование были включены 156 пациентов. Средний возраст составил 54 года, серозная карцинома высокой степени злокачественности (height grade) являлась самым распространенным морфологическим вариантом опухоли (94%). Частота ответа опухоли на лечение составила 44,1%, медиана ВДП – 6,6 месяца, медиана ОВ – 16,8 месяца. Нейтропения 3–4-й степени имела место в 7,8% случаев, анемия 3–4-й степени – 1,9%, тромбоцитопения 3–4-й степени – 0,5%.

Добавление к лечению платинорезистентного РЯ бевацизумаба приводит к увеличению ВДП, однако не оказывает влияния на ОВ. В 2014 г. были опубликованы данные рандомизированного многоцентрового исследования 3-й фазы AURELIA [49]. В исследование был включен 361 пациент с платинорезистентным РЯ. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я получала только химиотерапию на выбор врача-исследователя (палитаксел, топотекан или ПЛД), 2-я группа получала ХТ в сочетании с бевацизумабом в дозе 10 или 15 мг/кг. Медиана ВДП составила 3,4 месяца в группе, получающей только химиотерапию, и 6,7 месяца в группе, получающей химиотерапию и бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 недели ($P < 0,001$). Медиана ОВ составила 13,3 и 16,0 месяца соответственно ($P < 0,174$). Таким образом, добавление к химиотерапии препарата бевацизумаб статистически значительно увеличивает ВДП, не влияя при этом на ОВ. Гипертензия и протеинурия 2–4-й степени чаще встречались в группе с бевацизумабом, в 2,2% случаев в этой же группе встречалась перфорация кишечника.

Эффективность PARP-ингибиторов в отношении платинорезистентного РЯ описана в нескольких публикациях. Так, представлены данные исследования 2-й фазы, в котором изучалась эффективность применения инипариба в сочетании с карбоплатином и гемцитабином у пациентов с платинорезистентным РЯ. Всего в исследование включены 19 пациентов. Инипариб применялся в дозе 5,6 мг/кг в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного цикла в сочетании с карбоплатином АУС 4 в 1-й день и гемцитабином 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Частота объективного ответа составила 31,6% и медиана ВДП – 5,6 месяца [50]. В этом исследовании участвовали пациенты вне зависимости от наличия у них мутации в гене BRCA. Однако спустя некоторое время исследователями из клиники Майо было доказано, что инипариб повреждает нормальные и опухолевые клетки лишь при высокой концентрации (более 40 ммоль/л), в то время как при терапевтической дозе не оказывает эффекта в отличие от олапариба и велипариба [51].

Наиболее широко изученным в отношении терапии РЯ PARP-ингибитором является олапариб. Проведен целый ряд исследований, в которых изучался клинический потенциал этого лекарственного средства у пациентов с рецидивом РЯ, как с BRCA-мутацией, так и без нее [52–54]. К примеру, Audeh M.W. et al. [52] в международном многоцентровом исследовании, в которое были включены 57 пациентов с наличием рецидива РЯ и мутациями в генах BRCA1 или BRCA2, оценили эффективность олапариба в зависимости от его дозировки при рецидивах РЯ. Первая когорта пациентов ($n=33$) получала олапариб внутрь в дозе 400 мг дважды в сутки, вторая когорта ($n=24$) – в дозе 100 мг дважды в сутки. Частота объективного ответа опухоли

на лечение была 33% в группе, получавшей олапариб в дозе 800 мг в сутки, и 13% в группе, получавшей этот препарат в дозе 200 мг в сутки.

Опубликованы результаты еще одного мультицентрового рандомизированного исследования, в которое включались пациенты с рецидивом РЯ менее чем через 12 месяцев с момента последнего введения препаратов платины и с подтвержденными мутациями в генах BRCA1 или BRCA2. Пациенты (n=97) были разделены на 3 группы: 1) олапариб в дозе 200 мг 2 раза в день; 2) олапариб в дозе 400 мг дважды в день; 3) ПЛД в дозе 50 мг/м² каждые 28 дней. Медиана ВДП составила 6,5; 8,8 и 7,1 месяца соответственно (p=0,66) [53].

Хотя лечение PARP-ингибиторами может быть эффективным в отношении платинорезистентного РЯ, оно вызывает более высокую частоту ответа опухоли на лечение у пациентов с платиночувствительными рецидивами [54].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты платины являются базовыми в качестве терапии 1-й линии при РЯ. Несмотря на высокую эффективность 1-й линии ХТ, у большинства пациентов прогрессирование заболевания развивается в первые 2 года после окончания лечения. Выбор терапии 2-й линии основывается на длительности бесплатинового интервала (время с момента последнего введения препаратов платины до возникновения рецидива). Если этот интервал превышает 6 месяцев (платиночувствительный РЯ), назначают препарат платины в комбинации с другим цитостатиком, если бесплатиновый интервал длится менее чем 6 месяцев (платинорезистентный РЯ), назначают неплатиновые лекарственные средства в виде монотерапии или комбинированных режимов, а также используют таргетные препараты.

Применение лекарственных противоопухолевых препаратов в виде монотерапии в лечении платинорезистентного РЯ имеет низкую эффективность. Совместное применение нескольких цитостатиков в ряде случаев приводит к увеличению ВДП и частоты объективного ответа на лечение, однако использование комбинированных режимов ХТ зачастую сопряжено с высокой частотой развития побочных реакций 3–4-й степени выраженности, в основном со стороны системы кроветворения.

Добавление к схеме лечения пациентов с платинорезистентным РЯ ингибитора ангиогенеза бевацизумаба приводит к увеличению ВДП, однако не увеличивает ОВ. Другие таргетные препараты не показали эффективности в отношении платинорезистентного РЯ в ходе проведения исследований 3-й фазы.

Для повышения эффективности лечения пациентов с платинорезистентным РЯ необходим поиск новых эффективных и безопасных режимов лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sugarbaker P.H., Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(8):727–731.
2. Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S., et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med.* 1990;322:1021–1027.
3. Hogberg T., Glimelius B., Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol.* 2001;40:340–360.
4. 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 stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21:3194–3200.
5. Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A., et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;96:1682–169.

6. Pignata S., Scambia G., Ferrandina G., et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:3628–3635.
7. Doyle J. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guidance on the use of paclitaxel in the treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8597–8605.
8. Stuart G.C.E., Kitchener M., Bacon M., et al. 2010 Gynecologic Cancer Inter Group (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer. Report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:750–755.
9. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:24–32.
10. Markman M., Rothman R., Hakes T., et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991;38–393.
11. Blackledge G., Lawton F., Redman C., et al. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Brit J Cancer.* 1989;59:650–653.
12. Gore M.E., Fryatt I., Wiltshaw E., et al. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol.* 1990;36:207–211.
13. Parmar M.K.B. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;361:2099–2106.
14. Pfisterer J., Plante M., Vergote I., et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIS CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699–4707.
15. Colombo N., Gadducci A., Sehouli J., et al. INOVATYON/ENGOT-ov5 study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/pegylated liposomal doxorubicin (PLD) followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6–12 month after last platinum line. *Br J Cancer.* 2023;128:1503–1513.
16. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R., et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10–16.
17. Coleman R.L., Ensero D., Spiro N. A., et al. Phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC) with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study R.L. *J Clin Oncol.* 2018: abstract 5501.
18. Pfisterer J., Shannon C.M., Baumann K., et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):699–709.
19. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;37(5):2154–2164.
20. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D., et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL 3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1949–1961.
21. Colombo N., Gorp T.V., Parma G., et al. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2006;60(2):159–179.
22. Makman M., Hall J., Spitz D., et al. Phase II Trial of Weekly Single-Agent Paclitaxel in Platinum/Paclitaxel-Refractory Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2365–2369.
23. Ghamande S., Lele S., Marchetti D., et al. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:405–410.
24. Apolone G., Buda A. Topotecan versus paclitaxel in second-line therapy: a lost opportunity for quality-of-life evaluation? *Ann Oncol.* 2004;15:1443–1444.
25. Baird R.D., Tan D.S.P., Kaye S.B. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:575–582.
26. 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 Ovaïens (GINECO). *Ann Oncol.* 2012;23:346–352.
27. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F., et al. Bevacizumab Combined with Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol.* 2015;23:3836–3838.
28. Thigpen T., Vance R., Punecky L., et al. Chemotherapy in Advanced Ovarian Carcinoma: Current Standards of Care Based on Randomized Trials. *Gynecol Oncol.* 1994;55(3):97–107.
29. Bolis G., Parazzini F., Scarfone G., et al. Paclitaxel vs Epidoxorubicin plus Paclitaxel as Second-Line Therapy for Platinum-Refractory and -Resistant Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 1998;72(1):60–64.
30. Piccart M.J., Geen J.A., Lacave A.J., et al. Oxaliplatin or Paclitaxel in Patients With Platinum-Pretreated Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Phase II Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(6):1193–1202.
31. Muggia F.M., Hainsworth J.D., Jeffers S., et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):987–993.
32. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D., et al. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312–3322.
33. Ferrandina G., Ludovisi M., Lorusso D., et al. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;28(14):890–896.
34. Creemers G.J., Bolis G., Gore M., et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol.* 1996;14:3056–3061.
35. Murgia V., Sorio R., Giso C., et al. Multicenter phase 2 study of combined gemcitabine and epirubicin as second-line treatment for patients with advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(6):953–957.
36. Pectasides D., Xiros N., Papaxoinis G., et al. Gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin alternating with cisplatin plus cyclophosphamide in platinum refractory/resistant, paclitaxel-pretreated, ovarian carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2008;108:47–52.
37. Ray-Coquard I., Weber B., Cetin J., et al. Gemcitabine-oxaliplatin combination for ovarian cancer resistant to taxane-platinum treatment: a phase II study from the GINECO group. *Br J Cancer.* 2009;100:601–607.
38. Hong H., Lee S., Kim H.G., et al. Phase II study of gemcitabine and vinorelbine as second- or third-line therapy in patients with primary refractory or platinum-resistant recurrent ovarian and primary peritoneal cancer by the Korean Cancer Study Group (KCSG) KCSG GY10-10. *Gynecol Oncol.* 2015;136:212–217.

39. Nishio S, Sugiyama T, Shouji T, et al. Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;106(2):342–347.
40. Hilman S, Koh P.K., Collins S, Alleton R. The use of treosulfan and gemcitabine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer. *Oncol Letters.* 2010;1(1):209–213.
41. Sayal K., Gounaris I., Basu B., et al. Epirubicin, cisplatin, and capecitabine for primary platinum-resistant or platinum-refractory epithelial ovarian cancer: results of a retrospective, single-institution study. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(6):977–984.
42. Safra T., Bernstein Molho R., Menzcher J., et al. A feasibility study of weekly docetaxel with capecitabine in ovarian cancer: a promising combination of two active drugs with a potential for synergism. *Chemotherapy.* 2009;55:298–302.
43. Chiara S., Tognoni A., Pastrone I., et al. Topotecan and ifosfamide as salvage treatment in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):474–478.
44. Migletta L., Amoroso D., Bruzzzone M., et al. Paclitaxel plus ifosfamide in advanced ovarian cancer. *Oncology.* 1997;54:102–107.
45. Aravantinos G., Bafaloukos D., Fountzilas G., et al. Phase II study of docetaxel–vinorelbine in platinum-resistant, paclitaxel-pretreated ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2003;14(7):1094–1099.
46. Garcia A.A., Yessaian A., Pham H., et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel in recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Clin Cancer Investig J.* 2012;30(4):295–299.
47. Polyzos A., Kosmas C., Toufexi H., et al. Docetaxel in combination with irinotecan (CPT-11) in platinum-resistant paclitaxel-pretreated ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2005;25(5):3559–3564.
48. Tambaro R., Gregg S., Iaffaioli R.V., et al. An escalating dose finding study of liposomal doxorubicin and vinorelbine for the treatment of refractory or resistant epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2003;14(9):1406–1411.
49. Pujade-Lauraine E., Hilpet 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.
50. Birrer M.J., Konstantinopoulos P., Penson T., et al. A phase II trial of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (GC) in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29 suppl. Abstr. 5005.
51. Patel A.G., De Lorenzo S.B., Flatten K.S., et al. Failure of iniparib to inhibit poly(ADP-ribose) polymerase in vitro. *Clin Cancer Res.* 2012;18(6):1655–1662.
52. Audeh M.W., Carmichael J., Penson T., et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376:245–251.
53. Kaye S.B., Lubinski J., Matulonis U., et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):372–379.
54. Chen Y., Zhang L., Hao Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:367–374.