



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

Комбинированные режимы неплатиновой химиотерапии, используемые при платинорезистентном раке яичников

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Жаркова Е.Ю. – концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование; Сергеева О.П. – сбор и обработка материала, редактирование; Романовская А.А. – сбор и обработка материала; Мавричев С.А. – концепция исследования, редактирование.

Этические нормы: при проведении исследования и подготовке рукописи соблюдены этические нормы.

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Подана: 08.11.2024

Принята: 12.12.2024

Контакты: enuot@gmail.com, o.gorolevich@gmail.com, alesia28917@gmail.com, smavrichev71@gmail.com

Резюме

Несмотря на значительные достижения в области хирургического лечения рака яичников и высокую чувствительность опухоли к препаратам платины, у около 70% пациентов спустя определенное время развивается рецидив заболевания. При возникновении рецидива рака яичников спустя менее чем 6 месяцев после завершения лечения с использованием препаратов платины (цисплатина или карбоплатина) заболевание считается платинорезистентным. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный, и медиана общей выживаемости составляет всего 9–12 месяцев. Для лечения платинорезистентного рака яичников применяются различные неплатиновые лекарственные средства как в монорежиме, так и в виде дуплетов. В рамках исследования проведено сравнение эффективности трех комбинированных режимов лечения у пациентов с платинорезистентным раком яичников: АС (доксорубицин в сочетании с циклофосфамидом), GEMOX (гемцитабин в сочетании с оксалиплатином) и треосульфан в сочетании с иринотеканом. Пациенты с платинорезистентным раком яичников (n=232) получали лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с 2007 по 2019 г. Частота объективного ответа опухоли при применении комбинации треосульфана с иринотеканом составила 44,1%, при применении GEMOX – 24,4%, при применении АС – 23,4%. Медиана времени до прогрессирования для пациентов, которые получали лечение по схеме «треосульфана в сочетании с иринотеканом», составила 6,6 мес. (95% ДИ 6,6; 9,3), при применении режима GEMOX – 4,9 мес. (95% ДИ 4,7; 7,2), при применении АС – 2,6 мес. (95% ДИ 2,8; 4,8). Медиана времени до прогрессирования в группе иринотекана в сочетании с треосульфаном оказалась выше, чем в группе пациентов, получавших лечение по схеме GEMOX или АС (p=0,05).

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, платинорезистентность, гемцитабин, оксалиплатин, доксорубицин, циклофосфамид, треосульфан, иринотекан



Zharkova E. ✉, Siarheyeva O., Romanovskaya A., Mavrichev S.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Combined Regimens of Non-Platinum Chemotherapy Used in Platinum-Resistant Ovarian Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zharkova E. – research concept, collection and processing of material, writing the text of the article, editing; Siarheyeva O. – editing; Romanovskaya A. – collection and processing of material, editing; Mavrichev S. – research concept, editing.

Ethical standards: ethical standards have been observed during the research and preparation of the manuscript.

Funding: the work was completed without sponsorship.

Submitted: 08.11.2024

Accepted: 12.12.2024

Contacts: enuoti@gmail.com, o.gorolevich@gmail.com, alesia28917@gmail.com, smavrichev71@gmail.com

Abstract

Despite significant advances in the surgical treatment of ovarian cancer and the high sensitivity of the tumor to platinum-based antineoplastic drugs, about 70% of patients develop a relapse of the disease after a certain time. If a recurrence occurs less than 6 months after completion of treatment with cisplatin/carboplatin, the disease is considered platinum-resistant. The prognosis in such patients is unfavorable and the median overall survival is only 9–12 months. For the treatment of platinum-resistant ovarian cancer, various non-platinum drugs are used both in mono and in the form of duplets. The study compared the effectiveness of three combined treatment regimens in patients with platinum-resistant ovarian cancer: AC (doxorubicin + cyclophosphamide), GEMOX (gemcitabine + oxaliplatin), and treosulfan + irinotecan. Patients with platinum-resistant ovarian cancer (n=232) were treated at the N.N. Alexandrov Russian National Research Center of Oncology and Medical Radiology in the period from 2007 to 2019. The frequency of objective tumor response when using irinotecan + irinotecan was 44.1%, when using GEMOX – 24.4%, when using AC – 23.4%. The median time to progression for patients who were treated with treosulfan + irinotecan was 6.6 months (95% CI 6.6; 9.3), with GEMOX regimen – 4.9 months (95% CI 4.7; 7.2), with AC – 2.6 months (95% CI 2.8; 4.8). The median time to progression in the irinotecan + treosulfan group was higher than in the group of patients treated with GEMOX or AC ($p<0.05$).

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, platinumresistance, gemcitabine, oxaliplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, treosulfan, irinotecan

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) является одним из самых агрессивных злокачественных заболеваний у женщин и занимает одно из ведущих мест среди причин смертности от рака женской репродуктивной системы. Ежегодно в мире диагностируется около 300 тысяч новых случаев заболевания [1]. Ранние стадии болезни часто остаются незамеченными из-за отсутствия выраженных симптомов, эффективных скрининговых методик, что делает диагностику и лечение особенно трудными.

Стандартом лечения при выявлении РЯ является выполнение максимально возможной циторедуктивной операции в сочетании с химиотерапией (ХТ). В качестве I линии лекарственного противоопухолевого лечения при РЯ во всем мире используется комбинация карбоплатина в сочетании с паклитакселом [2].

Однако, несмотря на высокую эффективность первой линии ХТ, примерно у 10% пациентов прогрессирование заболевания наступает уже в ходе лечения, а у 55–75% пациентов – в первые два года после его завершения [3].

Выбор лекарственной терапии во многом зависит от длины бесплатинового промежутка. Если рецидив заболевания произошел в сроки более чем через 6 месяцев с момента последнего введения препаратов платины, то заболевание считается платиночувствительным [4]. Таким пациентам показано назначение препаратов платины в сочетании с другими цитостатиками (чаще всего это гемцитабин, пегилированный липосомальный доксорубин и топотекан), а если прошло более двух лет – то возвращаются к ХТ первой линии: паклитаксел в сочетании с карбоплатином [4].

Если рецидив заболевания произошел менее чем через 6 месяцев с момента последнего введения препарата платины, то такое заболевание считается платинорезистентным, а если в ходе лечения – платинорефрактерным [4]. Пациентки с платинорезистентным РЯ имеют плохой прогноз. Медиана общей выживаемости (ОВ) составляет всего 9–12 мес., что в 2–2,5 раза меньше, чем при платиночувствительном РЯ [5].

Для лечения платинорезистентного РЯ используются различные лекарственные средства, как в виде монотерапии, так и в виде комбинированных режимов [5].

Таблица 1
Эффективность монокимиотерапии при платинорезистентном РЯ
Table 1
The effectiveness of monochemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer

Лекарственное средство	Результаты		Исследования
	Частота объективного ответа (%)	ВДП (мес.)	
Топотекан	12–18	2,4–2,8	G.J. Creemers et al. [6] A.P. Kudelka et al. [7] E.M. Swisher et al. [8] M.A. Bookman et al. [9] D.M. O'Malley et al. [10]
Паклитаксел	15–37	3,3–6,1	W.P. Guire et al. [11] J.T. Thigpen et al. [12] M. Markman et al. [13] P. Rosenberg et al. [14] M.A. Osman et al. [15] E.A. Eisenhauer et al. [16]
Пегилированный липосомальный доксорубин	9,1–30,4	3,4–6,0	C. Arcuri et al. [17] N. Katsumata et al. [18] G. Gorumlu et al. [19] I. Steppan et al. [20] M. Markman et al. [21] S.M. Campos et al. [22] J. Sehouli et al. [23]
Гемцитабин	12–19	2,0–5,0	B. Lund et al. [24] K. Yoshino et al. [25] J.D. Shapiro et al. [26] G. D'Agostino et al. [27]



Таблица 2
Эффективность комбинированных режимов
Table 2
Efficiency of combined modes

Комбинированный режим ХТ	Частота объективного ответа	Исследование
Гемцитабин + эпирубицин	43,3%	V. Mugria et al. [28]
Гемцитабин + ПЛД	37,5%	D. Pectasides et al. [29]
Гемцитабин + оксалиплатин	37,0%	S. Nishio et al. [30]

Как правило, назначаются неплатиновые лекарственные средства. Однако частота объективного лечебного ответа невысокая и варьирует от 9 до 37%, медиана времени до прогрессирования (ВДП) составляет 2,4–6,0 мес. (табл. 1).

Совместное применение нескольких цитостатиков, обладающих различными механизмами действия и не имеющих перекрестной резистентности, зачастую приводит к увеличению частоты объективного ответа опухоли на лечение до 40–45% [28–30] (табл. 2). Однако ограничивающим моментом применения комбинированных режимов системной терапии является частота возникновения побочных реакций III–IV степени выраженности, которая в ряде случаев достигает до 60% [29, 30].

В Республике Беларусь в период с 2006 г. по 2020 г. 264 пациентки получили лечение с использованием сразу нескольких неплатиновых лекарственных средств. Наиболее частыми комбинированными режимами, назначаемыми в качестве II линии ХТ, были АС (доксорубицин в сочетании циклофосфаном), GEMOX (гемцитабин в сочетании с оксалиплатином) и треосульфан в сочетании с иринотеканом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках ретроспективного моноцентрового исследования нами проведено сравнение эффективности трех комбинированных режимов ХТ. Основными критериями эффективности были ВДП и частота объективного ответа опухоли на лечение. В исследование вошли данные о 232 пациентах с платинорезистентным РЯ. Характеристика пациентов представлена в табл. 3. Группы были сопоставимы по всем основным критериям, имеющим прогностическое значение. У большинства пациентов во всех трех группах заболевание диагностировано на III–IV стадиях согласно классификации FIGO (Federation International of Gynecology and Obstetrics), самым частым морфологическом подтипом опухоли была серозная карцинома high-grade, всем пациентам на начальном этапе лечения были проведены хирургическое лечение и ХТ с использованием препаратов платины и паклитаксела.

152 пациента получили лечение по схеме «треосульфан в сочетании с иринотеканом». Данная схема была разработана в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод лечения платино- и паклитакселрезистентного РЯ», проведенной на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2016–2020 гг. Треосульфан вводили в дозе 6 г/м² в течение 30 минут, иринотекан – в дозе 180 мг/м² в течение 2 часов. Интервал между курсами составил 21 день. Лечение по схеме GEMOX (гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й день + оксалиплатин 100 мг/м² во 2-й день, интервал между курсами 2 недели) получили 33 пациента. 47 пациентов получили лечение в режиме АС: доксорубицин в дозе 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день. Интервал между курсами – 21 день.

Таблица 3
Характеристика пациентов
Table 3
Characteristics of patients

Режим ХТ	Треосульфан + иринотекан	GEMOX	АС
Количество пациентов	152	33	47
Возраст пациентов (медиана)	57 лет	59 лет	57 лет
Стадия заболевания (FIGO)			
I	11 (7,2%)	4 (12,1%)	2 (4,4%)
II	12 (7,9%)	2 (6,0%)	4 (8,5%)
III	76 (50,0%)	21 (63,7%)	29 (61,6%)
IV	53 (34,9%)	6 (18,2%)	6 (25,5%)
Морфология			
Серозная карцинома low-grade	5 (3,3%)	3 (9,1%)	1 (2,1%)
Серозная карцинома high-grade	121 (79,6%)	23 (69,6%)	40 (85,2%)
Муцинозная карцинома	3 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Светлоклеточная карцинома	2 (1,3%)	3 (9,1%)	0 (0,0%)
Эндометриоидная карцинома	4 (2,6%)	2 (6,1%)	1 (2,1%)
Недифференцированная карцинома	2 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Карцинома без дополнительных уточнений	14 (9,2%)	2 (6,1%)	3 (6,4%)
Локализация метастазов			
По брюшине	128 (84,2%)	26 (78,8%)	33 (70,2%)
Заброшинные лимфоузлы	21 (13,8%)	6 (18,2%)	9 (19,1%)
Легкие	14 (9,2%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
По плевре	18 (11,8%)	1 (3,0%)	3 (6,4%)
Печень	29 (19,0%)	8 (24,2%)	10 (21,3%)
Лимфатические узлы	45 (29,6%)	3 (9,1%)	7 (14,9%)
Надпочечник	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Пуп	5 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
Кости	8 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Селезенка	2 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Мягкие ткани	3 (2,0%)	1 (3,0%)	1 (2,1%)

Медиана возраста включенных в исследования пациентов составила 57–59 лет. Во всех трех когортах пациентов более чем в 80% случаев заболевание изначально было выявлено в III–IV стадии согласно классификации FIGO. В структуре гистологических подтипов опухоли преобладала серозная карцинома высокой степени злокачественности (high grade) – в 79,6% в группе пациентов, получивших лечение в режиме треосульфан + иринотекан, в 69,9% в группе пациентов, получивших лечение по протоколу GEMOX, в 85,5% в группе пациентов, получивших лечение по протоколу АС. Локализация метастазов по брюшине выявлена более чем в 70% случаев во всех когортах пациентов. Всем без исключения пациентам выполнялась циторедуктивная операция (первичная или промежуточная циторедукция) и проводилась химиотерапия с использованием препаратов платины и таксанов.



До начала, а также в процессе лечения всем пациентам было проведено обследование. Полная оценка эффективности проводимого лечения была выполнена после каждого двух курсов ХТ при помощи инструментальных методов (компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

Таким образом, критериями включения в ретроспективное исследование являлись:

- возраст старше 18 лет;
- наличие морфологически подтвержденного РЯ;
- проведение на первых этапах лечения циторедуктивного хирургического вмешательства и курсов ХТ с использованием препаратов платины (карбоплатина или цисплатина) и таксанов (паклитаксела или доцетаксела);
- возникновение рецидива болезни в ходе лечения производными платины, или спустя месяц после его завершения (платинорефрактерный РЯ), или менее чем через 6 месяцев после введения препаратов платины (платинорезистентный РЯ);
- отсутствие другой злокачественной опухоли.

Частота объективного ответа опухоли на лечение оценивалась в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criterian Solid Tumors) [31].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Медиана ВДП оценена по методу Каплана – Майера.

Исследование согласовано этическим комитетом РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках исследования проведено сравнение эффективности разработанного режима ХТ (треосульфат в сочетании с иринотеканом) с группой исторического контроля. В ретроспективную группу были включены данные о 80 пациентах, которые получали лекарственное противоопухолевое лечение по следующим схемам комбинированной ХТ: АС + GEMOX.

Среднее количество проведенных курсов лечения составило 4,8 (95% ДИ 4,2–5,3) в группе пациентов, получавших лечение по схеме треоульфат в сочетании с иринотеканом, 4,6 (95% ДИ 4,1–5,0) в группе получавших лечение в режиме GEMOX и 3,2 (95% ДИ 2,9–3,7) в группе получавших лечение по схеме АС.

Оценена частота объективного ответа опухоли на лечение с использованием критериев RECIST 1.1. При использовании режима лечения треоульфат в сочетании с иринотеканом полная регрессия опухоли в ходе лечения зарегистрирована у 7 пациентов (4,6%), частичный ответ – у 60 (39,5%), стабилизация опухолевого процесса – у 46 (30,2%), прогрессирование заболевания – у 39 (25,7%). При применении режима GEMOX полный ответ опухоли на лечение зарегистрирован у 2 пациентов (6,1%), частичный ответ – у 6 пациентов (18,1%), стабилизация – у 10 пациентов (30,3%), прогрессирование заболевания – у 15 (45,5%). При использовании режима АС не было зарегистрировано ни одного полного ответа опухоли на терапию, у 11 пациентов (23,4%) была частичная регрессия опухоли, стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 17 пациентов (36,2%), прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано у 19 пациентов (40,4%) (рис. 1). Таким образом, частота объективного ответа опухоли при использовании комбинированного режима ХТ треоульфат

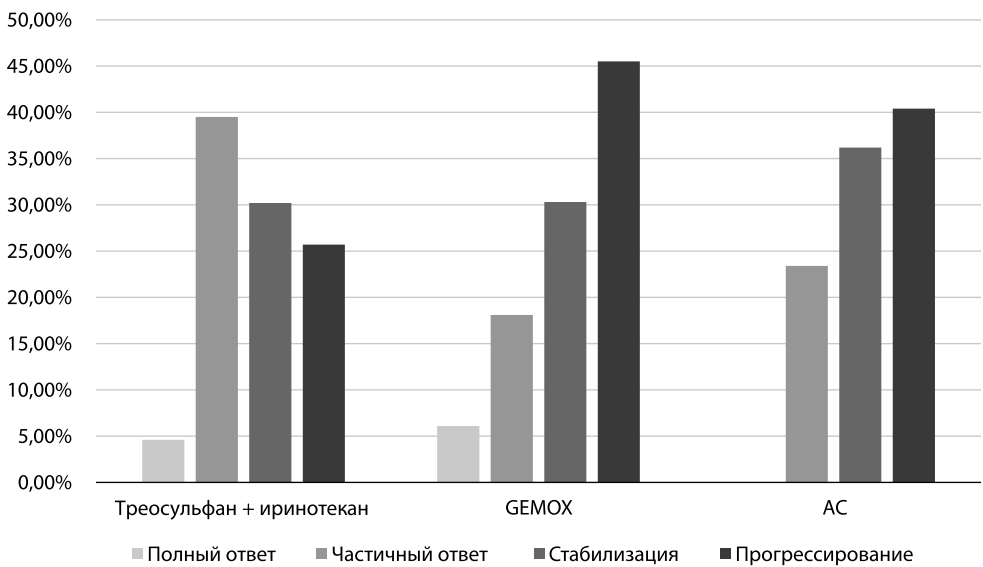


Рис. 1. Частота объективного ответа опухоли на лечение
Fig. 1. The frequency of an objective tumor response to treatment

в сочетании с иринотеканом на 19,7% больше, чем при применении режима GEMOX, и на 20,7% больше, чем при применении режима AC.

Медиана времени до прогрессирования при применении режима треосульфан в сочетании с иринотеканом составила 6,6 мес. (рис. 2), медиана ОВ составила 16,9 мес. (рис. 3).

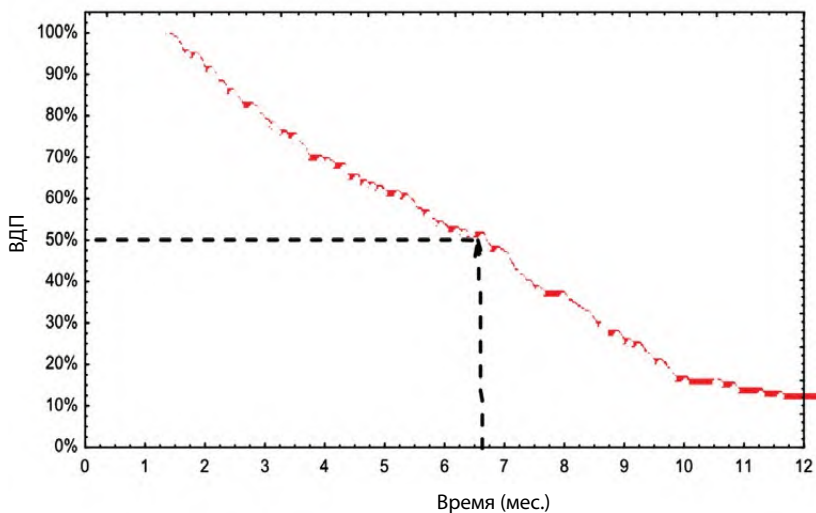


Рис. 2. Время до прогрессирования при применении треосульфана в сочетании с иринотеканом
Fig. 2. Time to progression when using treosulfan in combination with irinotecan

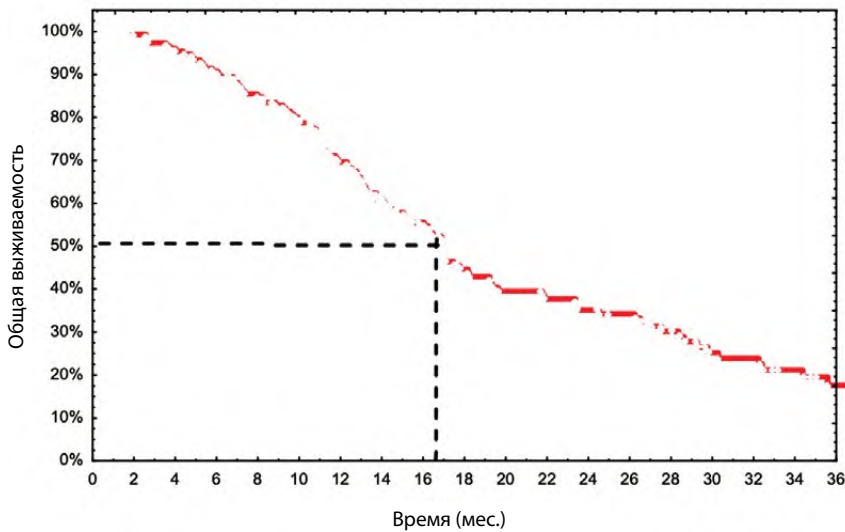


Рис. 3. Общая выживаемость при применении треосульфана в сочетании с иринотеканом
Fig. 3. Overall survival rate when using treosulfan in combination with irinotecan

Лечение в режиме АС получили 47 пациентов. Всего проведено 144 курса ХТ. Два курса терапии проведено 14 пациентам, 3 – 12 пациентам, 4 – 15 пациентам, 5 – 1 пациенту и 6 курсов – 5 пациентам. Среднее количество проведенных курсов – 3,2. Медиана ВДП составила 2,61 мес. (95% ДИ 2,4; 4,8).

Анализ медианы ВДП показал статистически значимое различие между режимом треосульфан в сочетании с иринотеканом и АС: 6,6 и 2,6 мес. соответственно ($p < 0,001$).

Сравнение ВДП двух комбинированных режимов ХТ (АС и треосульфан + иринотекан) отображено на рис. 4.

Лечение по схеме GEMOX получили 33 пациента. Всем пациентам после хирургического лечения в объеме максимально возможной циторедукции в качестве 1-й линии лечения проводилась ХТ с использованием препаратов платины (карбоплатин или цисплатин) и таксанов (паклитаксел либо доцетаксел). Всего проведено 112 курсов ХТ. Шесть пациентов получили 2 курса лечения, 10 пациентов получили 3 курса терапии, 8 пациентов – 3 курса, 4 пациента – 4 курса, 5 пациентов – 6 курсов. Среднее количество курсов – 3,2. Медиана ВДП достигла 4,8 мес. При сравнении медианы ВДП установлено статистически значимое различие между режимом треосульфан в сочетании с иринотеканом и GEMOX: 6,6 и 4,8 мес. соответственно ($p = 0,016$).

Сравнение эффективности двух комбинированных режимов ХТ (GEMOX и треосульфан + иринотекан) отображено на рис. 5.

Также важно отметить, что режим химиотерапии треосульфан в сочетании с иринотеканом обладает приемлемым уровнем токсичности. Гематологическая токсичность при применении разработанного режима ХТ зарегистрирована в 215 (27,1%) из 791 проведенного курса. В большинстве случаев нежелательные эффекты со стороны системы кроветворения соответствовали I–II степени выраженности.

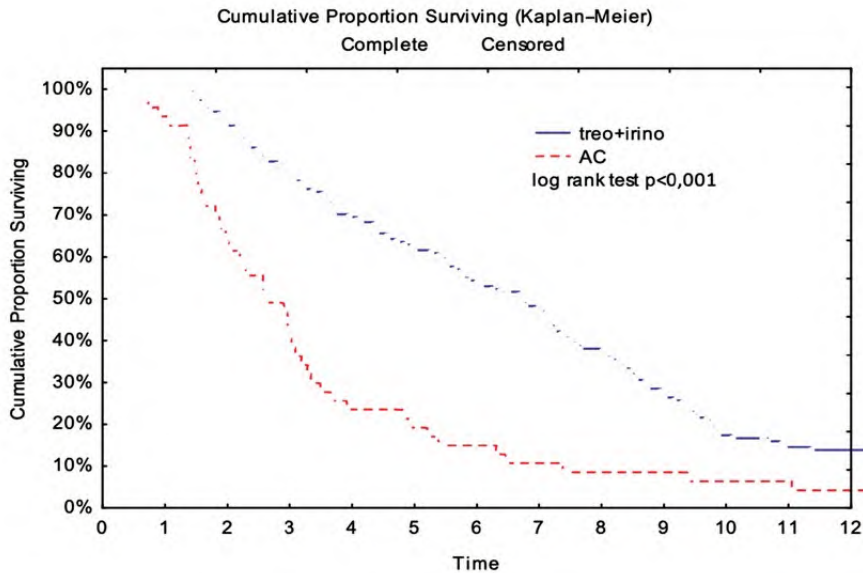


Рис. 4. ВДП при лечении в режиме АС и в режиме треосульфан + иринотекан
Fig. 4. Median time to progression during treatment in AC mode and in treosulfan + irinotecan mode

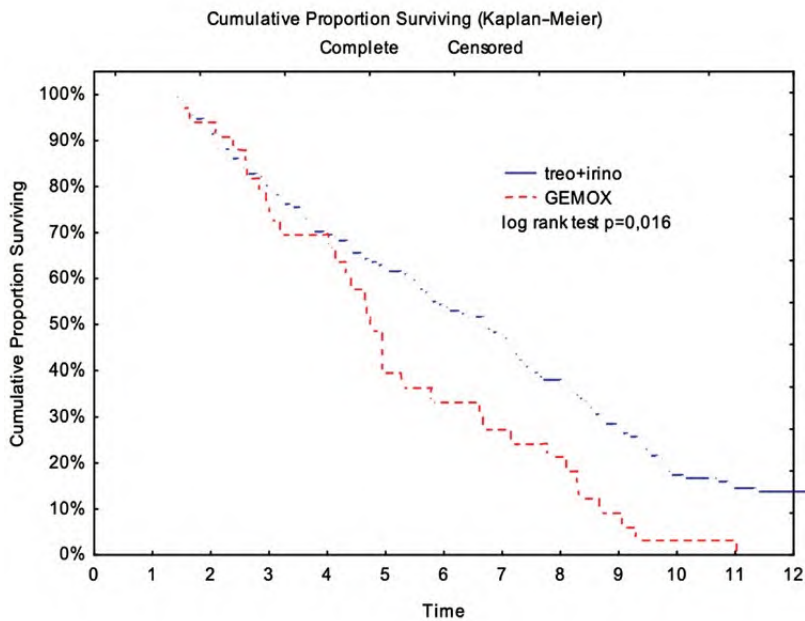


Рис. 5. ВДП при лечении в режиме GEMOX и в режиме треосульфан + иринотекан
Fig. 5. Median time to progression during treatment in GEMOX mode and in treosulfan + irinotecan mode



Нейтропения III–IV степени имела место в 7,8% курсов, анемия III–IV степени – в 1,9%, тромбоцитопения III–IV степени – в 0,5%. Наиболее частым негематологическим осложнением являлась диарея, развившаяся в 7,8% случаев, в 88,2% соответствовала I–II степени выраженности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация треоосульфана с иринотеканом является предпочтительным выбором по сравнению с другими комбинированными режимами химиотерапии в условиях платинорезистентности РЯ. В дальнейшем необходимо проведение проспективных исследований для определения истинной ниши треоосульфана и иринотекана в лечении пациентов с РЯ, устойчивым к препаратам платины.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):vi24–vi32.
2. Högborg T.A., Glimelius B., Nygren P. Systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncologica*. 2001;40:340–360.
3. Johnston S.R.D. Ovarian Cancer: Review of the National Institute for Clinical Excellence (NICE) Guidance Recommendations. *Cancer Investigations*. 2005;23(34):8597–8605.
4. Stuart G.C.E., Kitchener H., 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 International. *Journal of Gynecological Cancer*. 2011;21(4):750–755.
5. Davis A., Tinker A., Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: What is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecologic Oncology*. 2014;133(2):624–631.
6. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:3056–3061.
7. Kudelka A.P., Tresukosol D., Edwards C.L., et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:1552–1557.
8. Swisher E.M., Mutch D.G., Rader J.S., et al. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 1997;66:480–486.
9. Bookman M.A., Malmstrom H., Bolis G., et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16:3345–3352.
10. O'Malley D.M., Azodi M., Makkenchery A., et al. Weekly topotecan in heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2005;98:242–248.
11. Guire W.P., Rowinsky E.K., Rosenshein N.B., et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Annals of Internal Medicine*. 1989;111(4):273–279.
12. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H., et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(9):1748–1753.
13. Markman M., Blessing J., Rubin S.C., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2006;101:436–440.
14. Rosenberg P., Andersson H., Boman K. et al. Randomized trial of single-agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncologica*. 2002;41(5):418–424.
15. Osman M.A., Elkady M.S., Nasr K.E. Weekly paclitaxel versus three-weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian and peritoneal cancers: a phase III study. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2016;10:36–41.
16. Eisenhauer E.A., ten Bokkel W.W., Swenerton K.D., et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in elapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2654–2666.
17. Arcuri C., Sorio R., Tognon G., et al. A Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2004;6:556–561.
18. Katsumata N., Fujiwara Y., Kamura T. et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (Epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a phase II study of the Japanese gynecologic oncology group. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008;38(11):777–785.
19. Gorumlu G., Kucukzeybek Y., Kemal-Gul M., et al. Pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients. *Journal of BUON*. 2008;13(3):349–352.
20. Steppan I., Reimer D., Sevelada U., et al. 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.
21. Markman M., Kennedy A., Webster K. et al. Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecologic Oncology*. 2001;7(3):369–372.
22. Campos S.M., Penson R.T., Mays A.R., et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2001;81(2):206–212.
23. Sehouli J., Camara O., Schmidt M., et al. Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patient with advanced ovarian cancer: results of German multicenter observational study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;64(3):585–591.

24. Lund B., Neijt J. Gemcitabin in cisplatin-resistant ovarian cancer. *Seminars of Oncology*. 1996;23(10):72–76.
25. Yoshino K., Hiramatsu K., Enomoto T., et al. Salvage chemotherapy using gemcitabine for taxane/platinum-resistant ovarian cancer: a single institutional experience. *Anticancer Research*. 2012;32(9):4029–4033.
26. Shapiro J.D., Millward M.J., Rischin D., et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecologic Oncology*. 1996;63:89–93.
27. D'Agostino G., Amant F., Berteloot P. et al. Phase II study of gemcitabine in recurrent platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2003;88:266–269.
28. Murgia V., Sorio R., Griso C., et al. Multicenter phase 2 study of combined gemcitabine and epirubicin as second-line treatment for patients with advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2010;20(6):953–957.
29. Pectasides D., Xiros N., Papaxoinis G., et al. Gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin alternating with cisplatin plus cyclophosphamide in platinum refractory/resistant, paclitaxelpretreated, ovarian carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2008;108:47–52.
30. 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. *Gynecologic Oncology*. 2007;106(2):342–347.
31. *Common terminology criteria for adverse events v5.0 (CTCAE)*. Available at: ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (accessed 03.11.2022).