

Для цитирования: Журман В.Н. Региональный опыт химиотерапевтического лечения первого рецидива рака яичников. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 118–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-118-128

For citation: Zhurman V.N. Experience of using chemotherapy treatment for the first recurrence of ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 118–128. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-118-128

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВОГО РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ

В.Н. Журман^{1,2}

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»

Россия, 690000, г. Владивосток, ул. Русская, 59

²ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

Аннотация

Введение. Основная задача лечения больных с рецидивом рака яичников – продление жизни и улучшение ее качества. Подходы к лечению рецидивирующего рака яичников за последнее десятилетие изменились, выбор противоопухолевой лекарственной терапии обусловлен длительностью бесплатинового интервала и применением таргетной терапии бевацизумабом или олапарибом. Схемы лечения рецидивов не унифицированы, и результаты лечения противоречивы. **Цель исследования** – проанализировать результаты применения различных схем химиотерапии у больных с первым рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ первого рецидива рака яичников у 446 больных, получавших лечение на базе ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–21 гг. Больные разделены на четыре группы в зависимости от схем химиотерапии: 1-я – препараты платины и таксаны; 2-я – препараты платины и таксаны с бевацизумабом; 3-я – препараты платины и нетаксановые агенты с бевацизумабом; 4-я – монотерапия неплатиновыми агентами с бевацизумабом. **Результаты.** Достоверные преимущества безрецидивной выживаемости после второй линии химиотерапии (ВБП2) наблюдались у пациенток группы с платинорезистентным рецидивом, получавших лечение по 4-й схеме. У пациенток с платиночувствительным рецидивом были лучшие показатели при лечении по 3-й схеме, при повторной циторедукции с последующей химиотерапией с бесплатиновым интервалом 6–12 и 12–24 мес при назначении любой платиносодержащей схемы химиотерапии. При бесплатиновом интервале более 24 мес достоверные преимущества наблюдались при комбинации препаратов платины и таксанов с бевацизумабом. У пациенток без операции достоверные преимущества во всех трех интервалах были при назначении комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб. Отмечена тенденция к увеличению ВБП2 у больных с серозной карциномой яичников low-grade по сравнению с больными серозной карциномой high-grade. Отмечены лучшие показатели безрецидивной выживаемости при поддерживающей терапии олапарибом. **Заключение.** При локализованном рецидиве рака яичников и бесплатиновом интервале более 6 мес целесообразно выполнение повторной циторедукции с последующей химиотерапией с учетом длительности бесплатинового интервала. Назначение PARP-ингибиторов в поддерживающей терапии платиночувствительного рецидива рака яичников улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, химиотерапия, препараты платины, таксаны, бевацизумаб, олапариб, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

EXPERIENCE OF USING CHEMOTHERAPY TREATMENT FOR THE FIRST RECURRENCE OF OVARIAN CANCER

V.N. Zhurman^{1,2}

¹Primorsky Regional Cancer Center

59, Russkaya St., Vladivostok, 690000, Russia

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia

2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Background. The main goal of treating patients with recurrent ovarian cancer is to prolong life and improve its quality. Approaches to the treatment of recurrent ovarian cancer have changed over the past decade. The choice of antitumor drug therapy is determined by the duration of platinum-free interval and the use of targeted therapy with bevacizumab or olaparib. Treatment regimens for relapses are not unified and treatment outcomes are contradictory. **Aim:** to analyze treatment outcomes of different chemotherapy regimens in patients with the first recurrence of ovarian cancer, depending on the duration of platinum-free interval. **Material and Methods.** A retrospective analysis of the first recurrence of ovarian cancer in 446 patients treated at the Primorsky Regional Oncology Center in the period 2004–2021 was carried out. All patients were divided into two groups depending on the treatment option for relapse: repeated cytoreduction followed by chemotherapy or only second-line chemotherapy, and into four groups depending on the chemotherapy regimens: 1 – platinum and taxane agents; 2 – platinum and taxane agents with bevacizumab; 3 – platinum agents and non-taxane agents with bevacizumab; 4 – monotherapy with non-platinum agents with bevacizumab. **Results.** Significant advantages in progression-free survival after second-line chemotherapy (PFS-2) were observed in patients with platinum-resistant relapse after the 4th chemotherapy regimen. Patients with platinum-sensitive relapse had the best treatment outcomes after the 3rd chemotherapy regimen and repeated cytoreduction followed by chemotherapy with a platinum-free interval of 6–12 months and 12–24 months with any platinum-containing chemotherapy regimen. In the platinum-free interval of more than 24 months, significant benefits were observed with a combination of platinum and taxane agents + bevacizumab. In the group of patients without surgery, there were significant benefits in all three intervals when prescribing a combination of platinum and non-oxane agents ± bevacizumab. There was a tendency to increase PFS-2 in patients with low-grade serous ovarian carcinoma compared with patients with high-grade serous carcinoma. The best rates of relapse-free survival were noted with maintenance therapy with olaparib. **Conclusion.** In patients with localized recurrence of ovarian cancer and a platinum-free interval of more than 6 months, it is advisable to perform repeated cytoreduction followed by chemotherapy, taking into account the duration of the platinum-free interval. The administration of PARP inhibitors in the maintenance therapy of platinum-sensitive recurrence of ovarian cancer improves treatment results.

Key words: ovarian cancer, recurrence, chemotherapy, platinum drugs, taxanes, bevacizumab, olaparib, overall survival, progression-free survival.

Введение

Несмотря на увеличение агрессивности первичных циторедуктивных вмешательств и применение современных комбинаций химиотаргетной терапии, у 70 % больных раком яичников (РЯ) поздних стадий возникает прогрессирование заболевания [1]. Основная задача лечения больных с рецидивом РЯ – продление жизни и улучшение ее качества. Подходы к лечению рецидивирующего рака яичников (РРЯ) в последнее десятилетие определяются длительностью бесплатинового интервала и особенностями первичного лечения. В настоящее время химиотерапия (ХТ) на основе платины предлагается всем больным при наличии шансов, что будет получен ответ на эту терапию. Перерыв между назначением препаратов платины является лишь одним из многих факторов, влияющих на возможность их повторного использования. Бевацизумаб усиливает ответ на химиотерапию

независимо от цитотоксического режима и может быть полезен пациенткам с полисерозитами. При РРЯ высокой степени злокачественности, который дает ответ на платиносодержащую ХТ, может быть предложена поддерживающая терапия PARP-ингибитором (олапарибом), независимо от наличия мутаций в генах *BRCA1/2* [2, 3].

Пациентки с РРЯ могут быть разделены на три группы: 1) больные с платинорефрактерным заболеванием, когда рецидив возникает на 1-й линии химиотерапии или в течение 1 мес после лечения; 2) больные с платинорезистентным заболеванием, когда рецидив возникает в течение <6 мес от первичного лечения; 3) больные с платиночувствительным заболеванием, когда рецидив возникает в течение 6 мес и более от первичного лечения. В настоящее время пациенткам с бесплатиновым интервалом 6 мес и более назначается химиотерапия на основе платины до развития резистентности

[4]. Последовательное использование схем химиотерапии и включение молекулярно-таргетных препаратов как отдельно, так и в комбинации с ХТ за последнее десятилетие значительно увеличили медиану выживаемости больных [5].

В исследовании CALYPSO/AGO-OVAR 2.9 при оценке эффективности и безопасности химиотерапии у 976 больных РРЯ, чувствительным к препаратам платины, показано, что комбинация карбоплатина и пегилированного липосомального доксорубина эффективнее комбинации карбоплатина и паклитаксела при рецидивах РЯ с бесплатиновым интервалом 6–24 мес, ВБП в группе доксорубина была значимо выше, чем в группе паклитаксела (ОР=0,8; 95 % ДИ 0,7–0,9; $p=0,005$); медиана ВБП составила 11,3 и 9,4 мес соответственно. Во второй группе также чаще наблюдали тяжелую негематологическую токсичность (36,8 vs 28,4 %; $p<0,01$) [6].

Карбоплатин в комбинации с доксорубином и бевацизумабом был более эффективен по сравнению с комбинацией карбоплатин с гемцитабином и бевацизумабом у пациенток с рецидивом РЯ, медиана ВБП составила 13,3 и 11,7 мес соответственно (ОР=0,807; 95 % ДИ 0,7–0,9; $p=0,0128$). Антрациклины чуть более эффективны в комбинации с платиной во II линии, показывая значительное улучшение ВБП у пациенток, ранее проходивших антиангиогенную терапию [7]. Повторение предыдущей линии химиотерапии с включением карбоплатина и паклитаксела оптимально только при длительности ВБП более 24 мес [8]. В исследовании SOLO-1 показано, что поддерживающая терапия олапарибом имеет значительное преимущество по отдаленным результатам и не оказывает отрицательного влияния на эффективность последующего лечения [9]. Кроме того, отмечено, что более раннее прогрессирование (во время поддерживающей терапии олапарибом) приводит к уменьшению времени до второй последующей терапии [10].

По-прежнему нет единого мнения об эффективности той или иной комбинации химиотерапии при разных видах рецидива РЯ. Для повышения согласованности и качества лечения больных РЯ важно продолжение исследований лечения рецидивов. У пациенток с мутациями *BRCA1/2* выше ОВ и ВБП [11]. В условиях рецидива пациентки с мутациями чаще реагировали на схемы лечения как на основе платины, так и без нее, чем пациентки с отсутствием мутаций *BRCA* даже с ранним рецидивом после первичного лечения [12]. В связи с широкой распространенностью злокачественных новообразований женской репродуктивной системы важными представляются изучение и представление клинического опыта региональных медицинских учреждений.

Цель исследования – проанализировать результаты применения различных схем химиотера-

пии у больных с первым рецидивом рака яичников в зависимости от длительности бесплатинового интервала.

Материал и методы

В ретроспективный анализ первого рецидива рака яичников вошло 446 больных, которым проводилось лечение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–21 гг., из них 90 пациенток не получили лечение вследствие резкого ухудшения состояния или отказа от лечения. Таким образом, анализ эффективности лечения первого рецидива РЯ проведен у 356 пациенток. Все больные были разделены на две группы в зависимости от варианта лечения рецидива – повторная циторедукция с последующей химиотерапией или проведение химиотерапии II линии, и на 4 группы в зависимости от схем ХТ: 1-я – препараты платины и таксаны; 2-я – препараты платины и таксаны с бевацизумабом; 3-я – препараты платины и нетаксановые агенты с бевацизумабом; 4-я – монотерапия неплатиновыми агентами с бевацизумабом (табл. 1). Медиана возраста больных составила 55,5 года. Медиана периода наблюдения за живыми больными – 48 (5–380) мес. Подробная клиническая характеристика больных с рецидивом рака яичников представлена в табл. 2. Характеристики рецидивного процесса, локализации, характера рецидивных образований в изучаемых группах представлены в табл. 3.

Для анализа общей выживаемости (ОВ) (от даты начала лечения рецидива до смерти) и выживаемости без прогрессирования (ВБП2) (от даты начала лечения рецидива до очередного рецидива или смерти) использованы таблицы дожития, метод Каплана–Мейера. Рассчитаны медианы продолжительности жизни и выживаемости до прогрессирования, 5-летняя ОВ и 5-летняя ВБП. Для попарного сравнения медиан выживаемости в группах использован лог-ранговый критерий. Отношение рисков (ОР) и 95 % ДИ при сравнении выживаемости оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Обработка данных, расчеты и подготовка графического материала осуществлены при помощи пакета программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 в среде операционной системы Windows 11.

Результаты

В первой группы больных с платинорезистентным рецидивом 4-й режим химиотерапии был проведен у 84,9 % (62 из 73 больных). В первой группе больных не выявлено преимуществ в ОВ в зависимости от варианта химиотерапии II линии. Значимые преимущества в медиане ВБП2 наблюдались у пациенток, которым проводилась монотерапия неплатиновым агентом ± бевацизумаб, – 16,0 мес (4-я схема), относительно больных, получавших ХТ комбинацией препаратов платины

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациенток с рецидивом рака яичников, получавших химиотерапевтическое лечение**Characteristics of patients with recurrent ovarian cancer who received chemotherapy treatment**

Группа пациенток/ Patient groups	Характеристика группы/Characteristics of the group
По характеру рецидива/By the nature of the relapse	
1-я группа/ Group 1 (n=108)	Платинорезистентный рецидив <6 мес после завершения платиносодержащей химиотерапии/ Platinum-resistant relapse <6 months after completion of platinum-containing chemotherapy
2-я группа/ Group 2 (n=248)	Платиночувствительный рецидив ≥6 мес после завершения платиносодержащей химиотерапии/ platinum-sensitive relapse ≥6 months after completion of platinum-containing chemotherapy
По схемам противоопухолевой лекарственной терапии/According to the chemotherapy regimens	
1-я схема/ 1-st regimen (n=165)	Препараты платины и таксаны/Platinum and taxane agents
2-я схема/ 2-nd regimen (n=30)	Препараты платины и таксаны ± бевацизумаб/Platinum and taxane agents ± bevacizumab
3-я схема/ 3-rd regimen (n=59)	Препараты платины и нетаксановые агенты (гемцитабин, иринотекан, доксорубицин, этопозид, циклофосфамид) ± бевацизумаб/ Bevacizumab platinum and non-taxane agents (gemcitabine, irinotecan, doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide) ± bevacizumab
4-я схема/ 4 th regimen (n=102)	Монотерапия неплатиновыми агентами (гемцитабин, иринотекан, циклофосфамид, топотекан, доксорубицин, винорельбин, этопозид, митомицин) ± бевацизумаб/ Monotherapy with non-platinum agents (gemcitabine, irinotecan, cyclophosphamide, topotecan, doxorubicin, vinorelbine, etoposide, mitomycin) ± bevacizumab

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

и нетаксановых агентов ± бевацизумаб, – 8,0 мес (3-я схема) ($p=0,027$) (табл. 4).

Во второй группе с платиночувствительным рецидивом РЯ сравнение показателей выживаемости у пациенток, которым выполнена повторная циторедукция с последующей химиотерапией и получавших только химиотерапию в лечении первого рецидива РЯ, не выявило значимых различий ОВ. Значимые различия получены только в медиане ВБП2, преимущества отмечались у пациенток, которые после операции получали ХТ по 3-й схеме, – 26,0 мес, по сравнению с пациентками, которые после операции получали ХТ по 1-й схеме ($p=0,045$). Достоверные различия в ВБП2 выявлены в группе пациенток, которым проводилась только ХТ, при этом ВБП2 была на 4 мес выше при ХТ, проводимой по 3-й схеме, по сравнению с ХТ по 2-й схеме ($p=0,040$) (табл. 5).

У большинства пациенток с РЯ (248 из 356 больных – 69,7 %) был платиночувствительный рецидив. Анализ эффективности их лечения проведен в двух группах: в первой по поводу рецидива проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией, во второй назначалась только химиотерапия, в трех бесплатиновых интервалах: в период от 6–12 мес ($n=69$, 27,9 %), от 12–24 мес ($n=74$, 29,8 %) и >24 мес ($n=105$, 42,3 %).

В группе пациенток с бесплатиновым интервалом от 6–12 мес значимые преимущества наблю-

дались при ХТ, проводимой по 3-й схеме (медиана ПЖ2 – 15,0 мес), по сравнению с ХТ по 1-й (медиана ПЖ2 – 7,0 мес, $p=0,047$) и 2-й (медиана ПЖ2 – 10,0 мес, $p=0,049$) схемам (табл. 6).

В интервале 12–24 мес значимые преимущества также отмечены при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 62,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й схеме (медиана ПЖ – 41,0 мес, $p=0,048$). В интервале >24 мес, напротив, более эффективной была 2-я схема химиотерапии (медиана ПЖ – 54,0 мес) по сравнению с ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 8,0 мес, $p=0,035$). У группы пациенток в бесплатиновом интервале от 6–12 мес значимые преимущества отмечены при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 13,0 мес) по сравнению со 2-й схемой (медиана ПЖ – 8,0 мес, $p=0,047$) химиотерапии.

В интервале 12–24 мес значимые преимущества также отмечены при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 15,0 мес) по сравнению с ХТ по 1-й (медиана ПЖ – 11,0 мес, $p=0,016$) и 2-й (медиана ПЖ – 10,0 мес, $p=0,038$) схемам. В интервале >24 мес значимые преимущества также были у 3-й схемы химиотерапии (медиана ПЖ – 28,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й (медиана ПЖ – 11,0 мес, $p=0,042$) и 1-й (медиана ПЖ – 20,0 мес, $p=0,001$) схемам.

Таким образом, в обеих группах пациенток максимально эффективной схемой химиотерапии,

Таблица 2/Table 2

Клиническая характеристика больных с рецидивом рака яичников
Clinical characteristics of patients with recurrent ovarian cancer

Характеристика/Characteristics	Число пациентов/ Number of patients
ECOG статус до начала лечения/ECOG status before treatment	
0–1	409 (91,7 %)
2–3	37 (8,3 %)
Стадия/Stage	
I	72 (16,1 %)
II	32 (7,2 %)
III	253 (56,7 %)
IV	89 (20,0 %)
Гистологический тип/Histological type	
Серозная карцинома high-grade/High-grade serous carcinoma	332 (74,4 %)
Серозная карцинома low-grade/Low-grade serous carcinoma	54 (12,1 %)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности/ Serous carcinoma without indication of the grade of malignancy	50 (11,2 %)
Другие типы/Other types	10 (2,3 %)
Статус мутаций в генах <i>BRCA1/2</i> /The status of mutations in genes <i>BRCA1/2</i>	
Обследованы/Examined	222 (49,8 %)
Не обследованы/Not examined	224 (50,2 %)
Мутации в генах <i>BRCA1/2</i> /Mutations in the <i>BRCA1/2</i> genes	68 (30,6 %)
Мутаций нет/There are no mutations	154 (69,4 %)
Первичная циторедукция/Primary cytoreduction	
Полная*/Full*	150 (33,6 %)
Оптимальная/Optimal	8 (1,8 %)
Неоптимальная/Suboptimal	123 (27,6 %)
Нет данных/No data available	39 (8,8 %)
Интервальная циторедукция/Interval cytoreduction	
Полная/Full	12 (2,7 %)
Оптимальная/Optimal	2 (0,4 %)
Неоптимальная/Suboptimal	109 (24,4 %)
Нет данных/No data available	3 (0,7 %)

Примечания: *включены больные с IA–IIA стадиями; таблица составлена автором.

Notes: *patients with stage IA–IIA are included; created by the author.

Таблица 3/Table 3

Характеристики рецидивного процесса рака яичников
Characteristics of ovarian cancer relapse

Характеристика рецидива/Characteristics of relapse	Количество пациентов/ Number of patients
По количеству рецидивных опухолей/By the number of recurrent tumors	
Одна рецидивная опухоль/One recurrent tumor	133
Более одной рецидивной опухоли/More than one recurrent tumor	223
По локализации рецидивных опухолей/By localization of recurrent tumors	
Малый таз/Small pelvis	196
Малый таз и брюшная полость/Small pelvis and abdominal cavity	121
Рецидив за пределами брюшной полости/Relapse outside the abdominal cavity	39

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

Таблица 4/Table 4

Общая выживаемость (ОВ2) и выживаемость без прогрессирования (ВБП2) при химиотерапии II линии у больных с рецидивом рака яичников при бесплатиновом интервале <6 мес

Overall survival and progression-free survival after second-line chemotherapy (PFS2) at a platinum-free interval of <6 months in patients with recurrent ovarian cancer

Вид лечения/ Type of treatment	Число больных/ Number of patients	Медиана, мес (± SE)/ Median, month (± SE)		p* (ВБП2/PFS2)	p* (ОВ/OS)
		ВБП2/PFS2	ОВ/OS		
Всего больных/Total patients	108 (100 %)	9,0 ± 0,9	19,0 ± 0,0		
1-я схема (1)/1 scheme (1)	11 (10,2 %)	8,0 ± 4,9	19,0 ± 0,0	0,483 (1; 3)	0,156 (1; 3)
2-я схема (2)/2 scheme (2)	—	—	—	0,364 (1; 4)	0,310 (1; 4)
3-я схема (3)/3 scheme (3)	10 (9,2 %)	8,0 ± 1,4	19,0 ± 0,0	0,027 (3; 4)	0,814 (3; 4)
4-я схема (4)/4 scheme (4)	87 (80,6 %)	16,0 ± 3,2	18,0 ± 3,2		

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены статистически значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level, the groups with which the comparison was made are indicated in brackets; the significant differences in averages between the groups are highlighted in italics; created by the author.

Таблица 5/Table 5

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования 2 (ВБП2) при химиотерапии II линии у больных с рецидивом рака яичников при бесплатиновом интервале ≥6 мес с учетом варианта лечения

Overall survival and progression-free survival after second-line chemotherapy (PFS2) at a platinum-free interval of ≥6 months in patients with recurrent ovarian cancer

Вид лечения/ Type of treatment	Число больных/ Number of patients	Медиана, мес (± SE)/ Median, month (± SE)		p* (ВБП2/PFS2)	p* (ОВ/OS)
		ВБП2/PFS2	ОВ/OS		
Всего/Total	248 (100,0 %)	12,0 ± 0,5	14,0 ± 3,0		
Операция и химиотерапия/Surgery and chemotherapy					
Всего/Total	46 (18,5 %)	16,0 ± 3,7	18,0 ± 7,7		
1-я схема (1)/1 regimen (1)	33 (71,7 %)	13,0 ± 2,1	20,0 ± 18,7	0,772 (1; 2)	0,192 (1; 2)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	4 (8,7 %)	41,0 ± 32,8	НД	0,045 (1; 3)	0,556 (1; 3)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	9 (19,6 %)	26,0 ± 11,5	28,0 ± 3,4	0,257 (2; 3)	0,108 (2; 3)
4-я схема (4)/4 regimen (4)	—	—	—		
Химиотерапия/Chemotherapy					
Всего/Total	202 (81,5 %)	12,0 ± 0,6	14,0 ± 3,3		
1-я схема (1)/1 regimen (1)	121 (59,9 %)	11,0 ± 0,7	15,0 ± 3,8	0,106 (1; 2)	0,932 (1; 2)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	26 (12,9 %)	15,0 ± 1,1	20,0 ± 13,1	0,004 (1; 3)	0,030 (1; 3)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	40 (19,8 %)	19,0 ± 0,9	25,0 ± 0,0	0,748 (1; 4)	0,019 (1; 4)
4-я схема (4)/4 regimen (4)	15 (7,4 %)	8,0 ± 0,9	8,0 ± 0,0	0,040 (2; 3)	0,049 (2; 3)
				0,122 (2; 4)	0,045 (2; 4)
				0,002 (3; 4)	0,050 (3; 4)

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level, the groups with which the comparison was made are indicated in brackets; the significant differences in averages between the groups are highlighted in italics; created by the author.

применяемой в интервале 6–12 мес и 12–24 мес, была комбинация препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб, в интервале более 24 мес в группе пациенток с повторной циторедукцией преимущества были при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и таксанов ± бевацизумаб, в группе пациенток, которые получали только химиотерапию II линии, преимущества были при назначении химиотерапии комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб.

При анализе ВБП2 у пациенток первой группы при бесплатиновом интервале 6–12 мес не выявлено значимых преимуществ ни у одной из платиносодержащих схем химиотерапии, отмечается тенденция к более высокой медиане ВБП2 при назначении 1-й схемы (медиана ВБП2 – 13,0 мес), 2-й и 3-й схем ХТ (медиана ВБП2 одинаковая – 9,0 мес) (табл. 7). В интервале более 24 мес отмечена тенденция к повышению медианы ВБП2 при ХТ по 2-й (медиана – 12,0 мес) и 3-й (медиана – 12,0 мес) схемам.

Таблица 6/Table 6

Общая выживаемость больных с рецидивом рака яичников на фоне химиотерапии
II линии в зависимости от длительности бесплатинового интервала
Overall survival after second-line chemotherapy depending on the duration
of platinum-free interval in patients with recurrent ovarian cancer

Схема лечения рецидива/ Treatment regimens for relapse	n	Интервал 6–12 мес/ Interval 6–12 months	p*	n	Интервал 12–24 мес/ Interval 12–24 months	p*	n	Интервал > 24 мес/ Interval > 24 months	p*
Операция и химиотерапия/Surgery and chemotherapy									
n=46	6	12,0 ± 0,0	0,053 (1; 2)	11	54,0 ± 24,1	0,064 (1; 2)	29	67,0 ± 10,8	0,039 (1; 2)
1-я схема (1)/1 regimen (1)	3	7,0 ± 0,0	0,047 (1; 3)	7	35,0 ± 2,3	0,037 (1; 3)	16	45,0 ± 4,5	<0,001 (1; 3)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	1	10,0 ± 0,0	0,234 (1; 4)	2	41,0 ± 4,1	0,673 (1; 4)	4	54,0 ± 13,2	0,030 (1; 4)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	1	15,0 ± 0,0	0,049 (2; 3)	1	62,0 ± 32,1	0,048 (2; 3)	6	8,0 ± 17,1	0,035 (2; 3)
4-я схема (4)/4 regimen (4)	1	0,0 ± 0,0	0,563 (2; 4)	1	0,0 ± 0,0	0,085 (2; 4)	3	29,0 ± 1,2	0,061 (2; 4)
Химиотерапия/Chemotherapy									
n=202	60	5,0 ± 0,0	0,083 (1; 2)	60	13,0 ± 7,4	0,903 (1; 2)	82	15,0 ± 3,2	0,029 (1; 2)
1-я схема (1)/1 regimen (1)	32	6,0 ± 5,3	0,016 (1; 3)	37	11,0 ± 6,5	0,043 (1; 3)	52	20,0 ± 9,7	0,001 (1; 3)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	8	8,0 ± 7,9	0,317 (1; 4)	9	10,0 ± 0,0	0,050 (1; 4)	7	11,0 ± 13,4	0,028 (1; 4)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	12	13,0 ± 11,4	0,047 (2; 3)	10	15,0 ± 29,1	0,038 (2; 3)	12	28,0 ± 0,0	0,042 (2; 3)
4-я схема (4)/4 regimen (4)	8	0,0 ± 0,0	0,903 (2; 4)	4	0,0 ± 0,0	0,042 (2; 4)	11	6,0 ± 1,4	0,003 (2; 4)
			0,020 (3; 4)			0,004 (3; 4)			0,002 (3; 4)

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level for comparison of groups, groups with which comparison was made are indicated in brackets; statistically significant differences in means between groups are highlighted in italics; created by the author.

Таблица 7/Table 7

Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивом рака яичников на фоне химиотерапии
II линии в зависимости от длительности бесплатинового интервала
Progression-free survival after second-line chemotherapy depending on the duration
of the free interval in patients with recurrent ovarian cancer

Схема лечения рецидива/ Treatment regimen for relapse	n	Интервал 6–12 мес/ Interval 6–12 months	p*	n	Интервал 12–24 мес/ Interval 12–24 months	p*	n	Интервал > 24 мес/ Interval > 24 months	p*
Операция и химиотерапия/Surgery and chemotherapy									
n=46	6	11,0 ± 4,3	0,358 (1; 2)	11	7,0 ± 2,8	0,146 (1; 2)	29	10,0 ± 3,2	0,679 (1; 2)
1-я схема (1)/1 regimen(1)	3	13,0 ± 0,0	0,956 (1; 3)	7	6,0 ± 0,7	0,101 (1; 3)	16	6,0 ± 0,9	0,093 (1; 3)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	1	8,0 ± 7,1	0,002 (1; 4)	2	9,0 ± 3,0	0,006 (1; 4)	4	12,0 ± 4,0	0,073 (1; 4)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	1	6,0 ± 1,0	0,153 (2; 3)	1	9,0 ± 3,0	0,914 (2; 3)	6	12,0 ± 2,6	0,396 (2; 3)
4-я схема (4)/4 regimen(4)	1	0,0 ± 0,0	0,002 (2; 4)	1	0,0 ± 0,0	0,002 (2; 4)	3	2,0 ± 2,2	0,030 (2; 4)
			0,018 (3; 4)			0,001 (3; 4)			0,011 (3; 4)
Химиотерапия/Chemotherapy									
n=202	60	11,0 ± 1,2	0,708 (1; 2)	60	12,0 ± 1,0	0,230 (1; 2)	82	12,0 ± 0,7	0,685 (1; 2)
1-я схема (1)/1 regimen (1)	32	11,0 ± 1,5	0,030 (1; 3)	37	12,0 ± 1,2	0,004 (1; 3)	52	12,0 ± 1,7	0,006 (1; 3)
2-я схема (2)/2 regimen (2)	8	11,0 ± 5,0	0,005 (1; 4)	9	13,0 ± 7,5	0,002 (1; 4)	7	14,0 ± 3,2	0,007 (1; 4)
3-я схема (3)/3 regimen (3)	12	13,0 ± 3,5	0,050 (2; 3)	10	17,0 ± 1,3	0,049 (2; 3)	12	20,0 ± 3,4	0,050 (2; 3)
4-я схема (4)/4 regimen (4)	8	4,0 ± 3,9	0,002 (2; 4)	4	5,0 ± 3,5	0,004 (2; 4)	11	7,0 ± 6,6	0,006 (2; 4)
			0,018 (3; 4)			0,029 (3; 4)			0,020 (3; 4)

Примечания: * – уровень значимости, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – is the significance level, groups with which comparison was made are indicated in brackets; significant differences in means between groups are highlighted in italics; created by the author.

При анализе ВБП2 у пациенток второй группы при бесплатиновом интервале 6–12 мес были значимые преимущества при назначении ХТ по 3-й схеме (медиана ВБП2 – 13,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й (медиана ВБП2 – 11,0 мес, $p=0,050$) и 1-й (медиана ВБП2 – 11,0 мес, $p=0,030$) схемам. Аналогичные результаты получены при анализе бесплатинового интервала 12–24 мес, при ХТ по 3-й схеме были преимущества в медиане ВБП2 – 17,0 мес, по сравнению с ХТ по 2-й (медиана ВБП2 – 13,0 мес, $p=0,049$) и 1-й (медиана ВБП2 – 12,0 мес, $p=0,004$) схемам. В интервале более 24 мес преимущества также отмечались при ХТ по 3-й схеме (медиана ВБП2 – 20,0 мес) по сравнению с ХТ по 2-й и 1-й схемам (медиана ВБП2 – 14,0 мес ($p=0,050$) и 12,0 мес ($p=0,006$) соответственно).

Таким образом, при анализе медианы ВБП2 у больных РРЯ, которым проведена повторная циторедукция с последующей химиотерапией, значимые преимущества в интервале 6–12 и 12–24 мес были при назначении любой платиносодержащей схемы химиотерапии, в интервале более 24 мес значимые преимущества наблюдались только при ХТ комбинацией препаратов платины и таксанов ± бевацизумаб и комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб. В группе пациенток, которым проведена только химиотерапия, значимые преимущества во всех трех интервалах были отмечены при назначении ХТ комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб.

При анализе ОВ и ВБП2 у больных в зависимости от гистологического типа опухоли (серозная карцинома high-grade и серозная карцинома low-grade) и длительности бесплатинового интервала значимых различий не получено. Отмечается тенденция к увеличению медианы ПЖ и ВБП2 у больных серозной карциномой яичников low-grade (24,9 мес при платинопорезистентном рецидиве и 33,8 мес при платинопорезистентном рецидиве).

Анализ ОВ и ВБП2 у больных с рецидивом серозной карциномы high-grade в зависимости от длительности бесплатинового интервала и варианта II линии химиотерапии показал тенденцию к увеличению медианы ПЖ на фоне ХТ II линии по 2-й схеме (медиана ПЖ – 8,0 мес) по сравнению с другими платиносодержащими схемами ХТ при длительности бесплатинового интервала 6–12 мес.

При бесплатиновом интервале 12–24 мес отмечается тенденция к увеличению медианы ПЖ у больных с ХТ по 3-й схеме – медиана ПЖ была на 20,0 мес выше, чем при ХТ по 2-й схеме (медиана ПЖ – 8,0 мес). При бесплатиновом интервале более 24 мес максимальная эффективность отмечена для 2-й схемы ХТ (медиана ПЖ – 34,0 мес), что оказалось выше на 9 мес, чем при 3-й схеме ХТ ($p=0,007$). При этом отмечено значимое преимущество при назначении 1-й схемы ХТ (медиана ПЖ – 32,0 мес), что было выше на 26 мес по сравнению с ХТ по 3-й схеме ($p<0,001$).

При анализе медианы ВБП2 у больных с рецидивом серозной карциномы high-grade на фоне ХТ II линии и при бесплатиновом интервале 6–12 мес не получено значимых различий между вариантами платиносодержащей химиотерапии, при этом тенденция к увеличению медианы ВБП2 наблюдалась при 2-й схеме ХТ (7,0 мес). Аналогичные результаты получены при бесплатиновом интервале 12–24 мес. При интервале более 24 мес значимые преимущества в медиане ВБП2 отмечены при 2-й схеме – 12,0 мес ($p=0,034$) и при 1-й схеме ХТ – 8,0 мес ($p=0,005$), по сравнению с ХТ по 4-й схеме, при применении которой половина больных прогрессировала в процессе лечения или сразу по ее завершении.

При анализе медианы ПЖ у пациенток с РЯ с рецидивом серозной карциномы low-grade в зависимости от длительности бесплатинового интервала и варианта II линии химиотерапии ввиду малого количества больных ($n=35$) большинство данных не поддавалось расчету и не получено значимых результатов. Тем не менее при бесплатиновом интервале 6–12 мес преимущество отмечено при ХТ по 3-й схеме (медиана ПЖ – 20,0 мес), при интервале 12–24 мес при ХТ по 2-й схеме (медиана ПЖ – 27,0 мес) и при интервале >24 мес при ХТ по 1-й схеме (медиана ПЖ – 41,0 мес). Аналогичные результаты получены при анализе медианы ВБП2 при интервале >24 мес, значимые преимущества наблюдались при 1-й схеме ХТ и были на 12 мес выше, чем при ХТ по 3-й схеме ($p=0,033$).

По поводу платинопорезистентного рецидива 61 (24,6 %) из 248 больных РЯ в поддерживающей терапии проводилась таргетная терапия бевацизумабом и у 10 (4 %) из 248 больных серозной карциномой яичников high-grade, ответивших на платиносодержащую химиотерапию. Для поддерживающей терапии применялся PARP-ингибитор – олапариб. Поддерживающая терапия проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. Отмечается тенденция к увеличению показателей у пациенток, получавших олапариб (медиана ВБП2 – 16,0 мес), по сравнению с пациентками, которым в поддерживающей терапии назначался бевацизумаб (медиана ВБП2 – 12,0 мес). Уровень ОВ значимо выше был у пациенток, получавших олапариб (медиана ПЖ не достигнута, на момент завершения исследования более половины больных принимали олапариб, медиана периода наблюдения составила 7,0 мес), чем у пациенток, которым в поддерживающей терапии назначался бевацизумаб (медиана ПЖ – 17,0 мес, $p=0,044$) (табл. 8).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что рецидив у больных РЯ I–II стадий случается реже (27,4 %), чем у больных поздних стадий, – 64,4 %. Частота платинопорезистентных рецидивов достигала 67 %.

Таблица 8/Table 8

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивом рака яичников в зависимости от варианта поддерживающей терапии II линии
Overall survival and progression-free survival depending on the option of second-line maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer

Препарат/ Agents	Количество пациентов/ Number of patients	ВБП2, мес/ Progression-free survival 2, months	ОВ, мес/ Overall survival, months
Бевацизумаб/Bevacizumab	61	12,0 ± 1,7	17,0 ± 7,2
Олапариб/Olaparib	10	16,0 ± 1,3	Не достигнута/Not achieved
<i>p</i>	-	0,260	0,044

Примечания: * – курсивом выделены значимые различия средних между группами; таблица составлена автором.

Notes: * – significant differences in averages between the groups are highlighted in italics; created by the author.

При этом R.R. Barakat et al. сообщают о 70 % частоте рецидивов при позднем РЯ [1].

Анализ ОВ и ВБП2 в зависимости от способа химиотерапии и длительности бесплатинового интервала показал, что наиболее эффективной схемой лечения первого рецидива РЯ при бесплатиновом интервале <6 мес была химиотерапия неплатиновым агентом ± бевацизумаб, при проведении которой отмечается значимо больший уровень ВБП2 ($p=0,027$), без достоверного увеличения ОВ ($p=0,814$), по сравнению с ХТ комбинацией препаратов платины и таксанов или препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб. При бесплатиновом интервале ≥6 мес наиболее эффективной была ХТ комбинаций препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб, назначение которой значимо увеличивало ВБП2 ($p=0,045$), без достоверного влияния на ОВ ($p=0,556$). При бесплатиновом интервале 6–12, 12–24 и более 24 мес наиболее эффективными схемами химиотерапии, которые обеспечивали максимальные результаты по ОВ и ВБП2, были комбинации препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб ($p=0,016$), платины и таксанов ± бевацизумаб ($p=0,004$), платины и таксанов ($p=0,001$) соответственно. Полученные результаты согласуются с результатами исследований других авторов [3; 12–18].

В исследовании SOLO2 показано преимущество у больных BRCA-ассоциированным раком яичников, особенно при добавлении к терапии олапариба [9]. Сходные результаты нашли свое отражение в нашей работе, где добавление олапариба в поддерживающем лечении рецидива РЯ значимо влияет только на ОВ, медиана ПЖ не достигнута, по сравнению с больными, которые получали бевацизумаб, медиана ПЖ – 17,0 ± 7,2 мес ($p=0,044$), в целом больные с наличием мутаций *BRCA* обладают преимуществом в ВБП.

Закключение

Химиотерапия комбинацией препаратов платины и нетаксановых агентов ± бевацизумаб эффективна при бесплатиновых интервалах ≥6, 6–12 и 12–24 мес у больных РРЯ при повторной циторедукции с химиотерапией, а также при бесплатиновом интервале более 24 мес у пациенток, которые получали только химиотерапию II линии. Химиотерапия комбинацией препаратов платины и таксанов ± бевацизумаб была эффективна при бесплатиновом интервале более 24 мес у больных с повторной циторедукцией и последующей химиотерапией. Больные с рецидивом рака яичников имеют преимущества в ОВ при поддерживающей терапии олапарибом в сравнении с терапией бевацизумабом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barakat R.R., Berchuck A., Markman M., Randall M.E. Principles and practice of gynecologic oncology: sixth edition. 2013. 1104 p.
2. Baert T., Ferrero A., Sehouli J., O'Donnell D.M., González-Martín A., Joly F., van der Velden J., Blecharz P., Tan D.S.P., Querleu D., Colombo N., du Bois A., Ledermann J.A. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol.* 2021; 32(6): 710–25. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.015.
3. Pfisterer J., Ledermann J.A. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2006; 33(2s6). doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.03.012.
4. Poonawalla I.B., Parikh R.C., Du X.L., vonVille H.M., Lairson D.R. Cost Effectiveness of Chemotherapeutic Agents and Targeted Biologics in Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2015; 33(11): 1155–85. doi: 10.1007/s40273-015-0304-9.
5. Luvero D., Milani A., Ledermann J.A. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2014; 6(5): 229–39. doi: 10.1177/1758834014544121.
6. Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E., GebSKI V., Heywood M., Vasey P.A., Volgger B., Vergote I., Pignata S., Ferrero A.,

- Sehouli J., Lortholary A., Kristensen G., Jackisch C., Joly F., Brown C., Le Fur N., du Bois A. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3323–9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.7519.
7. Pfisterer J., Dean A.P., Baumann K., Rau J., Harter P., Joly F., Sehouli J., Canzler U., Schmalfeldt B., Shannon C., Hein A., Reimer D.U., Harker L.C., Petit T., Marmé F., El-Balat A., Glasspool R., de Gregorio N., Mahner S., Kurtz J.E. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer: A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO study group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). *Ann Oncol.* 2018; 29(s8). doi: 10.1093/annonc/ndy285.142.
8. Mahner S., Eulenburg C., Staehle A., Wegscheider K., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J., du Bois A. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *Eur J Cancer.* 2013; 49(1): 142–9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.023.

9. Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G.S., Gourley C., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W.H., Holmes E., Lowe E.S., DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12): 1721–31. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(12). doi: 10.1016/S1470-2045(21)00672-0.
10. Kibble A., Kuenneman K., de Las Heras Prat P. American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 55th Annual Meeting (May 31–June 4, 2019 – Chicago, Illinois, USA). *Drugs Today (Barc).* 2019; 55(6): 407–15. doi: 10.1358/dot.2019.55.6.3024181.
11. Журман В.Н. Влияние молекулярно-генетических характеристик на прогноз впервые выявленного серозного рака яичников high-grade III–IV стадии в зависимости от вариантов лечения. *Поволжский онкологический вестник.* 2022; 13(4): 17–24. [Zhurman V.N. Influence of molecular genetic characteristics on the prognosis of newly diagnosed high-grade III–IV stage serous ovarian cancer depending on treatment options. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2022; 13(4): 17–24. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2022-4-17-24.
12. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J., Dobrovic A., Birrer M.J., Webb P.M., Stewart C., Friedlander M., Fox S., Bowtell D., Mitchell G. 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): 2654–63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2012; 30(33): 4180.
13. Cantù M.G., Buda A., Parma G., Rossi R., Floriani I., Bonazzi C., Dell'Anna T., Torri V., Colombo N. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1232–7. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1232.
14. González-Martín A.J., Calvo E., Bover I., Rubio M.J., Arcusa A., Casado A., Ojeda B., Balaña C., Martínez E., Herrero A., Pardo B., Adrover E., Rifà J., Godes M.J., Moyano A., Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) study. *Ann Oncol.* 2005; 16(5): 749–55. doi: 10.1093/annonc/mdl147.
15. Hoskins P.J., Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: a descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(3): 862–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.03.022.
16. Wagner U., Marth C., Largillier R., Kaern J., Brown C., Heywood M., Bonaventura T., Vergote I., Piccirillo M.C., Fossati R., Gebiski V., Lauraine E.P. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012; 107(4): 588–91. doi: 10.1038/bjc.2012.307.
17. Sehouli J., Chakerov R., Reinthaller A., Richter R., Gonzalez-Martin A., Harter P., Woopen H., Petru E., Harker L.C., Keil E., Wimberger P., Klare P., Kurzeder C., Hilpert F., Belau A.K., Zeimet A., Bover-Barcelo I., Canzler U., Mahner S., Meier W. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR). *Ann Oncol.* 2016; 27(12): 2236–41. doi: 10.1093/annonc/mdw418.
18. Pignata S., C Cecere S., Du Bois A., Harter P., Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(s8): 51–56. doi: 10.1093/annonc/mdx441.

Поступила/Received 24.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 20.11.2024

Принята к публикации/Accepted 25.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Журман Варвара Николаевна, кандидат медицинских наук, онколог, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Владивосток, Россия). ORCID: 0000-0002-6927-3336.

ВКЛАД АВТОРА

Журман Варвара Николаевна: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Автор одобрила финальную версию статьи перед публикацией, выразила согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета (Россия, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2), протокол № 55 от 27.10.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHOR

Varvara N. Zhurman, MD, PhD, Oncologist, Primorsky Regional Cancer Center; Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Vladivostok, Russia). ORCID: 0000-0002-6927-3336.

AUTHOR CONTRIBUTION

Varvara N. Zhurman: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

The author approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declares that she has no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia), protocol No. 55 dated October 27, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.