

## Продолжительный эффект пегилированного липосомального доксорубина при платинорезистентном рецидиве рака яичников (клинический случай)

И.А. Покатаев, А.С. Тюляндина, Л.В. Читиа, С.А. Тюляндин  
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Илья Анатольевич Покатаев pokia@mail.ru

Несмотря на высокую изначальную чувствительность рака яичников (РЯ) к химиотерапии, подавляющее большинство пациенток с III–IV стадиями заболевания имеют рецидивы, основным методом лечения которых является химиотерапия. В России частота платинорезистентных рецидивов после 1-й линии химиотерапии превышает 50 %, что может быть обусловлено большой распространенностью опухолевого процесса на момент постановки диагноза, низкой частотой оптимальных циторедуктивных вмешательств, а также неоптимальным лечением. Многие онкологи в России отказываются в лечении пациенткам с платинорезистентными рецидивами РЯ, поскольку существующие российские и зарубежные рекомендации указывают на низкую эффективность современной химиотерапии при этом типе рецидивов. Между тем вопрос о назначении химиотерапии при платинорезистентных рецидивах должен решаться с учетом комплекса клинических факторов, которые наряду с длительностью бесплатинового интервала также являются предикторами эффективности химиотерапии. К таким предикторам следует отнести прежде всего гистологическое строение опухоли, наличие непосредственного ответа на предыдущие линии химиотерапии, количество ранее использованных противоопухолевых препаратов, общее состояние пациентки, а также наличие у нее факторов, способных повлиять на переносимость химиотерапии. В настоящей статье представлен клинический случай длительной продолжительности жизни пациентки, страдавшей РЯ с развитием платинорезистентного рецидива уже после 1-й линии химиотерапии. Среди факторов, повлиявших на прогноз лечения пациентки, следует выделить отсутствие полной перекрестной резистентности опухоли к другим препаратам при развитии платинорезистентного рецидива, а также его высокую чувствительность к повторному назначению производных платины, возможно, вследствие искусственного увеличения бесплатинового интервала.

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, платинорезистентный рецидив, пегилированный липосомальный доксорубин, трабектедин, бесплатиновый интервал, лекарственная устойчивость, предикторы эффективности химиотерапии

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-81-86

### Long-term effect of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-resistant ovarian cancer: a clinical case

I.A. Pokataev, A.S. Tyulyandina, L.V. Chitia, S.A. Tyulyandin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Despite the high initial susceptibility of ovarian cancer (OC) to chemotherapy, the vast majority of patients with Stages III–IV of the disease have its recurrences. Chemotherapy is a main treatment for recurrent OC. In Russia, the rate of platinum-resistant recurrences after first-line chemotherapy is more than 50 %, which may be due to the high extent of a tumor process at the moment of diagnosis, to the low rate of optimal cytoreductive interventions, and to non-optimal treatment. Many oncologists refuse to treat patients with recurrent platinum-resistant OC since the existing Russian and foreign guidelines point to the low efficiency of current chemotherapy for this type of recurrences. At the same time, whether chemotherapy should be used to treat platinum-resistant recurrences must be decided by taking into account a set of clinical factors that along with the duration of a platinum-free interval are also predictors for the efficiency of chemotherapy. These predictors should include mainly the histological pattern of a tumor; an immediate response to previous lines of chemotherapy; the number of previously used anticancer drugs; a patient's general condition; and her existing factors that can influence the tolerability of chemotherapy. This paper describes a clinical case of a long-term survival in an OC patient who has developed a platinum-resistant recurrence just after first-line chemotherapy. Incomplete cross-resistance of the tumor to other drugs when a platinum-resistance recurrence develops, as well as its high susceptibility to the re-use of platinum-resistant derivatives possibly due to the artificial increase of a platinum-free interval should be identified among the factors that have influenced the prediction of treatment in this patient.

**Key words:** ovarian cancer, chemotherapy, platinum-resistant recurrence, pegylated liposomal doxorubicin, trabectedin, platinum-free interval, drug resistance, predictors of chemotherapy effectiveness

### Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин: в 2012 г. в мире выявлено 239 000 новых случаев [1], в том числе в России — 13 262 [2]. К сожалению, в 75 % случаев РЯ диагностируется на этапе местно-распространенного или диссеминированного процесса. Ввиду скрытого течения и диагностики на поздних стадиях РЯ лидирует по смертности среди всех гинекологических новообразований.

Несмотря на высокую изначальную чувствительность РЯ к химиотерапии, подавляющее большинство пациенток с III–IV стадиями заболевания имеют рецидивы, развивающиеся в разные сроки после лечения [3], основным методом лечения которых является химиотерапия. Клиническая классификация подразделяет все рецидивы на 2 группы — платиночувствительные и платинорезистентные [4]. В основе классификации лежит длительность бесплатинового интервала, т. е. время от последнего курса предыдущей платиносодержащей химиотерапии до возникновения прогрессирования опухолевого процесса. При длительности бесплатинового интервала менее 6 мес рецидив является платинорезистентным. Этот тип рецидивов, как правило, подразумевает низкую эффективность химиотерапии и крайне неблагоприятный прогноз: большинство пациенток погибают в течение первого года [5]. При длительности бесплатинового интервала более 6 мес рецидив является платиночувствительным. Эти опухоли способны повторно отвечать на платиносодержащую химиотерапию, медиана продолжительности жизни превышает 2 года [6]. В развитых странах соотношение платиночувствительных и платинорезистентных рецидивов после химиотерапии 1-й линии составляет примерно 4:1 [7]. Согласно опубликованным данным, в России частота платинорезистентных рецидивов после 1-й линии химиотерапии превышает 50 % [3], что может быть обусловлено большой распространенностью опухолевого процесса на момент постановки диагноза, низкой частотой оптимальных циторедуктивных вмешательств, а также неоптимальным лечением.

Многие онкологи в России отказывают в лечении пациенткам с платинорезистентными рецидивами РЯ. Это неудивительно, поскольку существующие российские [8] и зарубежные [4] рекомендации указывают на низкую эффективность современной химиотерапии при этом типе рецидивов. Вследствие низкой эффективности вышеуказанные рекомендации допускают назначение данной категории пациенток только симптоматической терапии без специфического противоопухолевого лечения. Между тем вопрос назначения химиотерапии при платинорезистентных рецидивах должен решаться с учетом комплекса клинических факторов, которые наряду с длительностью бесплати-

нового интервала также являются предикторами эффективности химиотерапии. К таким предикторам следует отнести прежде всего гистологическое строение опухоли [9], наличие непосредственного ответа на предыдущие линии химиотерапии, количество ранее использованных противоопухолевых препаратов [6], общее состояние пациентки, наличие у нее факторов, способных повлиять на переносимость химиотерапии [10]. Ниже представлен клинический случай длительной продолжительности жизни пациентки, страдавшей РЯ с развитием платинорезистентного рецидива уже после 1-й линии химиотерапии.

### Клинический случай

*Пациентка М., 1956 г.р., обратилась в отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с установленным рецидивом РЯ. До обращения в отделение пациентке было проведено первичное лечение по поводу распространенного РЯ с наличием канцероматоза брюшины, асцита и плеврита справа (Т3сN0M1, IV стадия), включавшее 6 курсов индукционной химиотерапии цисплатином 100 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамидом 600 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед с августа по декабрь 2004 г. с частичной регрессией опухолевого процесса, а также интервальную циторедуктивную операцию в объеме экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника от 21.01.2005. Операция носила неоптимальный характер: оставлены узлы по висцеральной брюшине до 2 см в диаметре. Гистологическое исследование удаленного препарата показало наличие серозного РЯ с лечебным патоморфозом II степени. В мае 2005 г., т. е. через 5 мес после окончания химиотерапии 1-й линии, отмечено прогрессирование опухолевого процесса в виде роста маркера СА-125 с 42 до 73 Ед/мл, по-*

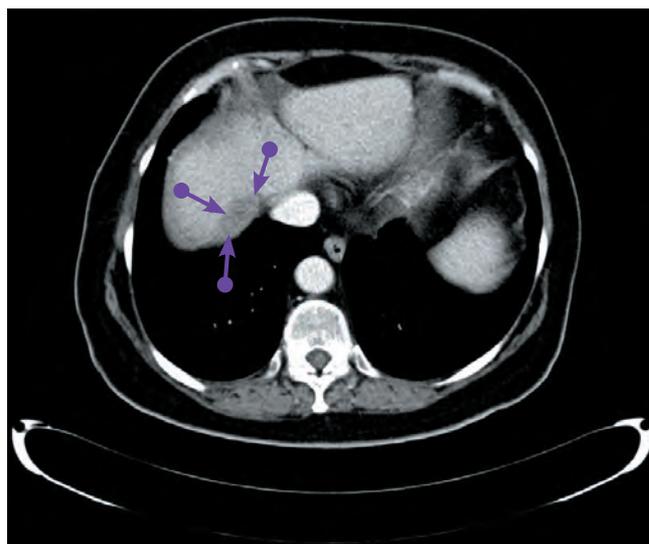


Рис. 1. Компьютерная томография метастаза по капсуле печени до начала химиотерапии 2-й линии

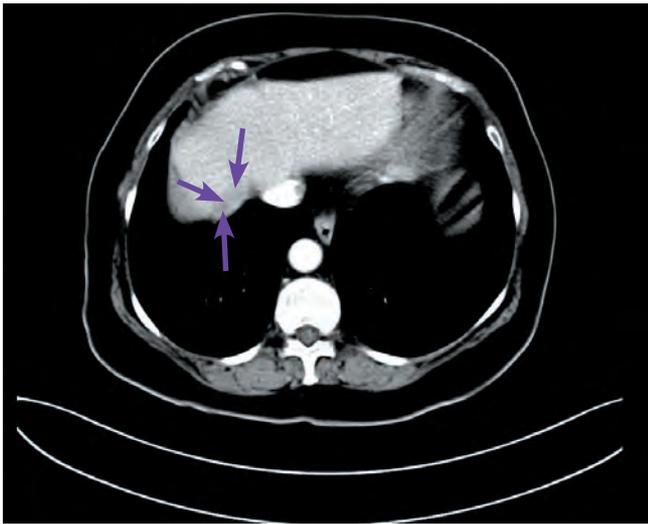


Рис. 2. Компьютерная томография метастаза по капсуле печени после окончания химиотерапии 2-й линии

явления метастазов по капсуле печени 35 мм и в забрюшинных лимфоузлах до 12 мм (рис. 1). Таким образом, у пациентки развился платинопорезистентный рецидив заболевания. С 6 мая по 26 октября 2005 г. она получила 6 курсов химиотерапии 2-й линии пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) в монорежиме в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед. Пациентка переносила лечение ПЛД относительно удовлетворительно. Первый курс химиотерапии осложнился развитием ладонно-подошвенного синдрома III степени, продолжительность которого составила 12 дней (с 16 по 28 мая). Пациентка получила разъяснения по уходу за кожей (постоянное увлажнение кремом, профилактика и своевременная обработка поврежденных участков во избежание воспаления), после чего с 29 мая выраженность данного осложнения снизилась до I степени и в последующем сохранялась без изменений. Кроме того, отмечено развитие стоматита II степени и нейтропении II степени после каждого курса химиотерапии. Других клинически значимых осложнений и жалоб не отмечено. Дозу ПЛД не редуцировали, интервалы между курсами химиотерапии в 2 случаях превысили 4 нед на 4 и 11 дней из-за сохраняющейся нейтропении. Максимальный эффект лечения — стабилизация (рис. 2) со снижением маркера СА-125 до нормальных значений. Прогрессирование опухолевого процесса отмечено только 12 декабря 2006 г. Время до прогрессирования составило 19 мес, интервал, свободный от химиотерапии, составил 13,5 мес.

С 15 декабря 2006 г. по 2 апреля 2007 г. пациентка получила 6 курсов химиотерапии 3-й линии цисплатином 75 мг/м<sup>2</sup> и доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед с частичной регрессией. В последующем она получала следующие схемы химиотерапии: карбоплатин АUC5 в 1-й день + этопозид перорально 100 мг 5 дней каждые 3 нед с 20 января по 3 июня 2009 г. — 6 курсов с последующей моно-

терапией этопозидом 100 мг 7 дней каждые 3 нед около 1 года; тамоксифен 20 мг/сут внутрь в течение 2011 г.; карбоплатин АUC2 + паклитаксел 75 мг/м<sup>2</sup> еженедельно с 10 января по 1 июня 2012 г.; оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед со 2 апреля по 20 июня 2013 г.; циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + метотрексат 5 мг/сут 2 дня в неделю внутрь с 5 июля по 26 сентября 2013 г.; топотекан 1,2 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни каждые 3 нед с 9 октября по 24 ноября 2013 г.; карбоплатин АUC5 + доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед с 18 декабря 2013 г. по 10 января 2014 г. Пациентка умерла от прогрессирования опухолевого процесса 4 сентября 2014 г. Продолжительность жизни от первого платинопорезистентного рецидива составила более 9 лет.

### Обсуждение

Химиотерапия платинопорезистентного РЯ осуществляется, как правило, в монорежиме. До сих пор ни в одном исследовании не было доказано преимущество в продолжительности жизни при применении комбинации 2 препаратов при платинопорезистентном рецидиве по сравнению с последовательным применением этих же препаратов. Одно из крупнейших исследований — OVA-301, сравнившее эффективность комбинации трабектедина и ПЛД с монотерапией ПЛД, — продемонстрировало преимущество комбинации при лечении платинопорезистентных, но не платинопорезистентных рецидивов [11]. В мировой клинической практике выбор лекарственного препарата для лечения платинопорезистентного РЯ чаще всего ложится на ПЛД. Этот факт имеет определенную теоретическую основу. А. Gordon и соавт. [12] опубликовали результаты большого рандомизированного исследования III фазы по сравнению эффективности ПЛД с топотеканом у пациенток с рецидивом РЯ после 1-й линии химиотерапии с включением платины и таксанов. Пациенток стратифицировали в зависимости от длительности бесплатинового интервала. Суммарно была рандомизирована 481 пациентка. Они получали ПЛД 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед или топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни 21-дневного цикла. Оказалось, что при анализе подгруппы платинопорезистентных рецидивов статистически значимых различий в эффективности 2 препаратов не получено, хотя преимущество ПЛД перед топотеканом в подгруппе платинопорезистентных рецидивов оказалось статистически значимым. При этом 2 препарата значительно различались по спектру токсичности. Наиболее частым побочным эффектом в группе ПЛД оказался ладонно-подошвенный синдром, зарегистрированный в половине случаев, в том числе в 23 % наблюдений он имел III–IV степень выраженности. У больных, получавших топотекан, чаще всего встречалась нейтропения, III–IV степень которой отмечена в 77 % случаев. Частота

Результаты сравнительных исследований монохимиотерапии рецидивов РЯ

| Авторы                              | Число пациентов, л | Лечение                  | Частота платинорезистентных рецидивов, % | Объективный эффект, % | Медиана времени без прогрессирования, мес | Медиана продолжительности жизни, мес |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|--|-----------------------|---|--------------------------------------|
| A. Gordon и соавт. [12]             | 239<br>235         | ПЛД<br>Топотекан         | 64<br>63                                 | 20<br>17              | 4<br>4                                    | 15<br>13                             |
| K.J. O'Byrne и соавт. [14]          | 107<br>107         | ПЛД<br>Паклитаксел       | 60<br>63                                 | 19<br>23              | 4<br>5                                    | 11<br>13                             |
| W. ten Bokkel Huinink и соавт. [15] | 112<br>114         | Топотекан<br>Паклитаксел | 71<br>80                                 | 20<br>13              | 5<br>4                                    | 16<br>13                             |
| G. Ferrandina и соавт. [16]         | 76<br>77           | ПЛД<br>Гемцитабин        | 57<br>56                                 | 16<br>29              | 4<br>5                                    | 14<br>13                             |
| D.G. Mutch и соавт. [17]            | 98<br>97           | ПЛД<br>Гемцитабин        | 100<br>100                               | 6,1<br>8,3            | 3,6<br>3,1                                | 12,7<br>13,5                         |

тромбоцитопении III–IV степени в группе топотекана составила 34 %. В итоге при лечении топотеканом значительно чаще приходилось редуцировать дозы и откладывать начало очередного курса химиотерапии. В 2002 г. были опубликованы данные по сравнению стоимости лечения 2 препаратами. Согласно этим данным, в США лечение топотеканом обходилось на 12 тыс. долларов дороже, чем ПЛД. В Великобритании лечение топотеканом стоило на 3 тыс. долларов больше, чем ПЛД. Причина этого состоит в том, что 5-дневный курс химиотерапии топотеканом во многих случаях требует госпитализации пациентки, а также в том, что топотекан требует более интенсивного сопроводительного лечения, например применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, эритропоэтинов, а также гемотрансфузий [13]. Кроме фармакоэкономической составляющей благоприятным моментом лечения с использованием ПЛД является введение препарата 1 раз в 4 нед, что делает режим полностью амбулаторным и оптимальным для пациентов, проживающих далеко от места лечения. Другие препараты при схожей эффективности, как правило, менее удобны в использовании (таблица).

В данном клиническом случае длительная стабилизация на фоне химиотерапии ПЛД предоставила пациентке возможность повторного назначения платиносодержащей химиотерапии 3-й линии, которое при формально платинорезистентном рецидиве в последние годы активно обсуждается в случае длительного интервала времени, свободного от применения производных платины. В данном случае этот интервал фактически составил 2 года. Чувствительность рецидивов РЯ к самым эффективным при этом заболевании препаратам — производным платины — имеет прямую корреляционную зависимость от длительности бесплатинового интервала. Данные экспериментов продемонстрировали, что напряженность резистентности

клеток карциномы яичников к производным платины не является постоянной величиной: механизмы резистентности наиболее активны сразу после воздействия производного платины, но в последующем при отсутствии экспозиции опухолевых клеток с платиной активность этих механизмов ослабевает [18]. Данные экспериментов имеют косвенное подтверждение в клинической практике, что продемонстрировано в поданализе исследования OVA-301. Исследование показало, что у пациенток с бесплатиновым интервалом от 6 до 12 мес комбинированная химиотерапия трабектедином и ПЛД увеличивает время до прогрессирования и продолжительность жизни по сравнению с группой монотерапии ПЛД. Многие из пациенток в дальнейшем получали платиносодержащую химиотерапию 3-й линии, ее эффективность была выше в группе, которая ранее получала комбинацию трабектедина и ПЛД, по-видимому, за счет того, что длительность интервала от окончания платиносодержащей химиотерапии в 1-й линии до ее назначения в 3-й линии в этой группе была больше, чем в группе сравнения [19]. В настоящее время продолжается исследование INOVATYON, целью которого является прямое доказательство вышеуказанной гипотезы, которую подтверждает представленный клинический случай, поскольку эффективность платиносодержащей химиотерапии 3-й линии оказалась выше, чем эффективность платиносодержащей химиотерапии 1-й линии: бесплатиновый интервал после 3-й линии химиотерапии превысил 9 мес, и формально опухолевый процесс из разряда платинорезистентных перешел в разряд платиночувствительных.

Важно отметить, что длительность интервала, свободного от применения препаратов платины, может быть искусственно увеличена за счет тактики динамического наблюдения за прогрессирующим процессом, являющимся бессимптомным. Целесообразность этой тактики доказана в крупном рандомизированном ис-

следования MRC-OV05 [20]. Целью данного исследования было определение, насколько важно начинать химиотерапию по поводу маркерных рецидивов РЯ. Для этого пациентки с РЯ с полным эффектом после проведенного первичного лечения проходили динамическое наблюдение каждые 3 мес и в случае роста маркера СА-125 были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе пациенткам сразу начинали химиотерапию 2-й линии, а во 2-й группе больные оставались под дальнейшим наблюдением до появления клинических симптомов прогрессирования. Оказалось, что между маркерным рецидивом и клиническим прогрессированием средний временной интервал составляет 4,8 мес. Отсрочка в лечении рецидива на это время никак не влияла на отдаленные результаты лечения, в частности на общую продолжительность жизни, которая была одинаковой в обеих группах. Более того, при анализе времени от рандомизации до начала химиотерапии 3-й линии, т.е. времени до прогрессирования, выяснилось, что этот показатель в группе отсроченного лечения был значительно выше, чем в группе раннего лечения: медианы составили 17,1 и 12,5 мес соответственно. Анкетирование пациентов продемонстрировало, что длительность хоро-

шего качества жизни у больных в группе отсроченного начала химиотерапии была на 2 мес дольше. Основным выводом из этого исследования является отсутствие показаний к началу химиотерапии маркерных рецидивов РЯ. Наблюдение в подобных случаях ведет к лучшему качеству жизни и, возможно, способно увеличить чувствительность опухолевых клеток к повторной химиотерапии с использованием производных платины.

### Заключение

Таким образом, описанный клинический случай продемонстрировал, что короткая длительность бесплатинового интервала после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии не означает полной устойчивости опухолевых клеток к ней. Они могут оставаться чувствительными к другим классам препаратов, в данном случае к антрациклинам. Более того, искусственное увеличение длительности бесплатинового интервала открыло возможность повторного назначения комбинации на основе платины в 3-й линии и далее, что в конечном итоге вылилось в длительную продолжительность жизни, которая составила более 9 лет от момента возникновения первого платинорезистентного рецидива.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012. Morbidity and mortality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. 250 p. (In Russ.)].
3. Тюляндин С.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. и др. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 1993–2010 гг. Вестник РАМН 2011;(12):4–9. [Tyulyandin S.A., Pokataev I.A., Tyulyandina A.S. et al. Management of advanced ovarian cancer: work results of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at RAMS for 1993–2010. Vestnik RAMN = Herald of RAMS 2011;(12):4–9. (In Russ.)].
3. 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 Suppl 6:vi24–32.
4. Markman M., Reichman B., Hakes T. et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. J Clin Oncol 1991;9(10):1801–5.
5. Pokataev I., Tryakin A., Tjulandina A. et al. A phase II nonrandomized study of oxaliplatin/doxorubicin combination therapy in the treatment of recurrent ovarian cancer. Clin Ovarian Gynecol Cancer 2014; 6(1–2):11–6.
6. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009;115(6):1234–44.
7. <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/08.pdf>.
8. Mackay H.J., Brady M.F., Oza A.M. et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20(6):945–52.
9. Faul C., Gerszten K., Edwards R. et al. A phase I/II study of hypofractionated whole abdominal radiation therapy in patients with chemoresistant ovarian carcinoma: Karnofsky score determines treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(3): 749–54.
10. Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B. et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2010;28(19):3107–14.
11. Gordon A.N., Tonda M., Sun S. et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;95(1):1–8.
12. Smith D.H., Adams J.R., Johnston S.R. et al. A comparative economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. Ann Oncol 2002;13(10):1590–7.
13. O'Byrne K.J., Bliss P., Graham J.D. et al. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:203a.
14. ten Bokkel Huinink W., Lane S.R., Ross G.A.; International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol 2004;15(1):100–3.
15. 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;26(6):890–6.

16. Mutch D.G., Orlando M., Goss T. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2811–8.

17. Horowitz N.S., Hua J., Gibb R.K. et al. The role of topotecan for extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: an in vitro model. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):67–73.

18. Kaye S.B., Colombo N., Monk B.J. et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the

platinum-free interval. *Ann Oncol* 2011;22(1):49–58.

19. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. et al.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–63.