

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕОСУЛЬФАНА В СОЧЕТАНИИ С ИРИНОТЕКАНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ПЛАТИНО-РЕЗИСТЕНТНЫМ И ПЛАТИНО-РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Е. Ю. Жаркова, С. А. Мавричев

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Цель исследования. Медиана общей выживаемости пациенток с платино-резистентным раком яичников (РЯ) не превышает 10–12 месяцев. Эффективные методы лечения до настоящего времени не разработаны. В РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова было проведено проспективное исследование по изучению эффективности применения треосульфана в сочетании с иринотеканом при лечении платино-резистентного РЯ. В исследование включено 152 пациентки. Всем больным в качестве второй линии химиотерапии (ХТ) проводилось лечение по схеме: треосульфан в дозе 6 г/м² в сочетании с иринотеканом в дозе 180 мг/м² в 1-й день, интервал между курсами — 21 день. Всего проведен 791 курс ХТ. Медиана времени до прогрессирования составила 6,63 мес., общей выживаемости — 16,9 мес. Таким образом, сочетанное применение треосульфана с иринотеканом показало достаточно высокую эффективность и может быть рекомендовано в качестве терапии платино-резистентного РЯ.

Ключевые слова: платино-резистентный рак яичников, химиотерапия, треосульфан, иринотекан.

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF TREOSULFAN IN COMBINATION WITH IRINOTECAN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PLATINUM-RESISTANT AND PLATINUM-REFRACTORY OVARIAN CANCER

E. Yu. Zharkova, S. A. Mavrichev

Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Aleksandrov, Minsk, Belarus

The median of overall survival of patients with platinum-resistant ovarian cancer doesn't exceed 10–12 months. Effective treatment regimens haven't yet been developed. A prospective study on the effectiveness of the use of treosulfan in combination with irinotecan in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer was carried out at Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Aleksandrov. The study included 152 patients. All patients received second-line chemotherapy regimens, based on treosulfan at a dose of 6mg/m² in a combination with irinotecan at a dose of 180 mg/m² on the 1-st day, interval between cycles was 21 days. A total of 791 cycles of chemotherapy were administered. The median time to progression was 6,63 months, median overall survival — 16,9 months. Thus, the combined use of treosulfan and irinotecan revealed sufficiently high efficiency and can be recommended as a therapy for platinum-resistant ovarian cancer.

Keywords: platinum-resistant ovarian cancer, chemotherapy, treosulfan, irinotecan

Актуальность

Рак яичников (РЯ) относится к группе чрезвычайно агрессивно протекающих опухолевых заболеваний. Длительное бессимптомное течение процесса на ранних стадиях, отсутствие эффективных скрининговых методик и такие биологические свойства опухоли, как раннее имплантационное метастазирование по серозным оболочкам таза и брюшной полости приводят к тому, что в большинстве случаев РЯ диагно-

стируют на III–IV стадиях, согласно классификации FIGO (Federation International of Gynecology and Obstetrics) с показателями пятилетней выживаемости 39 % для III стадии и 17 % для IV стадии, в то время как для пациенток с ранними стадиями (FIGO I–II) этот показатель значительно лучше и составляет 70–90 % [1].

По данным белорусского канцер-регистра, в 2020 году среди всех вновь выявленных случаев РЯ I–II стадии установлены у 43,5 %,

III стадия — у 33,0 %, IV — у 20,6 % пациенток. Пятилетняя кумулятивная скорректированная выживаемость пациенток, диагноз которых был установлен в 2010–2014 гг., составила 51,5 %, при I–II стадиях — 86,7 %, при III стадии — 32,2 %, а при IV стадии — только 13,0 % [2].

Тактика лечения РЯ вне зависимости от стадии заболевания заключается в выполнении максимально возможной циторедуктивной операции и проведении шести курсов химиотерапии (ХТ) с использованием препарата платины (карбоплатин либо цисплатин) и паклитаксела [3].

К сожалению, несмотря на высокую эффективность первой линии ХТ, примерно у 10 % пациенток прогрессирование опухолевого процесса наступает уже в ходе лечения препаратами платины, а у 55–75 % — в первые два года после окончания лечения [4].

Согласно данным консенсуса Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) [5], выделяют следующие виды РЯ в зависимости от сроков наступления рецидива:

- платино-рефрактерный РЯ (возврат болезни произошел во время или спустя четыре недели после последнего введения препаратов платины);
- платино-резистентный РЯ (возврат болезни произошел в сроки до шести месяцев после последнего введения платины);
- относительно платино-чувствительный РЯ (возврат болезни произошел в течение 6–12 месяцев с момента последнего введения платины);
- платино-чувствительный РЯ (возврат болезни произошел более чем через 12 месяцев с момента последнего введения препаратов платины).

Накопленный клинический опыт и данные опубликованных результатов исследований показали, что опухоль остается потенциально чувствительной к препаратам платины, если прогрессирование наступило не ранее, чем через шесть месяцев после прекращения лечения [6; 7; 8]. Этим пациенткам рекомендовано проведение ХТ с использованием препаратов платины в сочетании с другими цитостатиками (паклитаксел, пегилированный липосомальный доксорубин, гемцитабин, топотекан и др.) [6].

При платино-резистентном РЯ медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 12–14 ме-

сяцев, при этом пациентки имеют крайне неблагоприятный прогноз. Стандартом лечения таких пациенток является монотерапия препаратами, не применявшимися в 1-й линии. Однако частота объективного лечебного эффекта невысокая: при применении гемцитабина она составила 12 % [9], пегилированного липосомального доксорубина — 27 % [10], топотекана — 12,4 % [11], паклитаксела — 16–27 % [12] доцетаксела — 10 % [13], этопозиды — 30,5 % [14] капецитабина — 3,1 % [15], винорельбина — 21,0 % [16], ифосфамида — 37,8 % [17].

Совместное применение нескольких цитостатиков, обладающих различными механизмами действия и не имеющими перекрестной резистентности, может привести к увеличению частоты объективного ответа опухоли на лечение. Об этом свидетельствуют результаты исследований, посвященные изучению эффективности и безопасности комбинаций различных препаратов [18; 19; 20; 21]. К примеру, объективный эффект комбинации гемцитабин + эпирубицин составил 43,3 % [18], гемцитабин + липосомальный доксорубин — 37,5 % [19], гемцитабин + оксалиплатин — 37,0 % [20], иринотекан + оральный этопозид — 41,9–44,4 % [21].

В рамках научно-исследовательской работы, проведенной на базе Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова) разработан оригинальный режим химиотерапии по схеме треосульфан в сочетании с иринотеканом. Учитывая различный механизм действия этих препаратов (треосульфан — алкилирующий агент, иринотекан — ингибитор топоизомеразы I), были все основания полагать, что будет получен как минимум аддитивный, а, возможно, и синергический эффект.

Материал и методы

Проспективное исследование выполнено в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова с 2016 по 2020 гг. Изначально планировалось проведение рандомизированного проспективного исследования. Пациентки с платино-резистентным и платино-рефрактерным РЯ после рандомизации были разделены на две группы. Первая группа получала иринотекан в монорежиме,

вторая — треосульфан в сочетании с иринотеканом. Дизайн планируемого исследования представлен на рисунке 1.

Однако когда в основную группу было включено 20 пациенток, а в контрольную — 14, было установлено, что медиана времени до прогрессирования (ВДП) иринотекана в монорежиме в 2,5 раза меньше, чем при применении комбинации треосульфана в сочетании с иринотеканом. В связи с этим, по морально-этическим соображениям на ученом совете РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова было решено прекратить рандомизированное исследование и продолжить набор пациенток только в основную группу (треосульфана + иринотекан).

В исследование включены 152 пациентки с морфологически подтвержденными диагнозами РЯ или первичной перитонеальной карциномой (ППК). У 39 (25,6 %) из них прогрессирование опухолевого процесса наступило в ходе лечения препаратами платины или менее чем через четыре недели после его завершения (платино-рефрактерный РЯ), у 113 (74,4 %) — в сроки 1–6 месяцев после последнего введения препаратов платины (платино-резистентный РЯ). У всех пациенток диагноз был подтвержден гистологически ($n = 138$) или цитологически ($n = 14$). ХТ по схеме треосульфан в сочетании с иринотеканом проводилась в качестве второй линии терапии. Общая характеристика включенных в исследование пациенток представлена в таблице 1.

Медиана возраста включенных в исследование пациенток составила 57 лет (30 — 79 лет). Из них число лиц трудоспособного возраста — 80 (52,6 %) пациенток. В большинстве случаев (92,8 %) физический статус по шкале ECOG оценивался как удовлетворительный (ECOG 0–1). У 129 (84,9 %) пациенток заболевание из-

начально было выявлено в III–IV стадии, согласно классификации FIGO.

У всех пациенток первичное лечение включало циторедуктивную операцию (первичную или интервальную циторедукцию) и ХТ с использованием препаратов платины и таксанов. Одной пациентке на предыдущих этапах лечения проводилась лучевая терапия по поводу рецидива РЯ в малом тазу.

Треосульфан вводили внутривенно в течение 15–30 минут в первый день цикла. Начало инфузии иринотекана проводили непосредственно после окончания введения треосульфана. Препарат вводили внутривенно в течение двух часов в первый день цикла. Курсы химиотерапии повторяли каждые три недели при отсутствии противопоказаний для начала последующего цикла лечения.

До начала, а также в процессе лечения всем пациенткам проведено обследование с оценкой эффективности лечения. Полная оценка эффективности проводимого лечения была выполнена после каждого двух курсов ХТ с помощью инструментальных методов (компьютерной и (или) магнитно-резонансной томографии). Дополнительно после каждого двух курсов был определен уровень онкомаркера СА-125.

Первичной конечной точкой была медиана времени до прогрессирования (ВДП), вторичными конечными точками — медиана ОВ и частота объективного ответа опухоли на лечение.

Непосредственный эффект лечения оценен в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10. Медиана ВДП и ОВ оценена по методу Каплана-Майера.

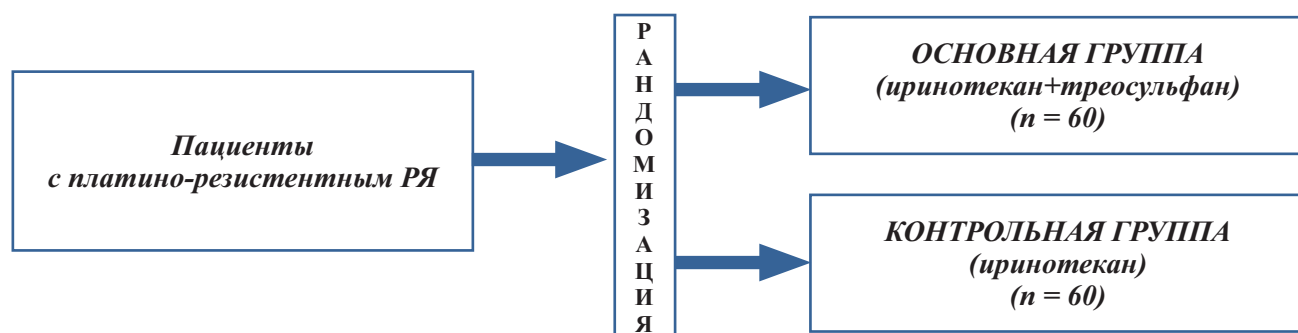


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Количество пациентов (%)
	N (%)
Число пациентов	152
Нозологическая форма:	
Рак яичников	146 (96,1%)
Первичная перитонеальная карцинома	6 (3,9%)
Физический статус (ECOG)	
ECOG 0	106 (69,8%)
ECOG 1	35 (23,0%)
ECOG 2	11 (7,2%)
ECOG 3	0 (0,0%)
Стадия заболевания (FIGO)	
I	11 (7,2%)
II	12 (7,9%)
III	76 (50,0%)
IV	53 (34,9%)
Морфология	
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade)	5 (3,3%)
Серозная карцинома высокой степени злокачественности (high-grade)	121 (79,6%)
Муцинозная карцинома	3 (2,0%)
Эндометриоидная карцинома	4 (2,6%)
Светлоклеточная карцинома	2 (1,3%)
Плоскоклеточная карцинома	1 (0,7%)
Недифференцированная карцинома	2 (1,3%)
Карцинома без дополнительных уточнений	14 (9,2%)
Локализация метастазов	
По брюшине	128 (84,2%)
Забрюшинные л/узлы	21 (13,8%)
Легкие	14 (9,2%)
По плевре	18 (11,8%)
Печень	29 (19,0%)
Л/узлы выше диафрагмы	17 (11,2%)
Л/узлы средостения	8 (5,3%)
Паховые л/узлы	6 (4,0%)
Подвздошные л/узлы	14 (9,2%)
Надпочечник	1 (0,7%)
Пупок	5 (3,3%)
Кости	8 (5,3%)
Селезенка	2 (1,3%)
Мягкие ткани	3 (1,9%)

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

Результаты

Проведен 791 курс ХТ по схеме треосульфан в дозе 6 г/м² в сочетании с иринотеканом в дозе 180 мг/м². Два курса ХТ были проведены 23 пациентам, 16 пациенткам проведено 3 курса лечения, 16 пациенткам — 4 курса ХТ, 11 пациенткам — 5 курсов ХТ, 55 пациенткам — 6 курсов ХТ. В связи с удовлетворительной переносимостью лечения и сохранением лечебного эффекта 31 пациентка получила более 6 курсов ХТ (15 пациенток — 7 курсов, 7 пациенток — 8 курсов, 4 пациентки — 9 курсов, 1 пациентка — 10 курсов и 2 пациентки — 12 курсов). Медиана интервала между последним применением препаратов платины и началом лечения комбинацией треосульфана с иринотеканом составила 2,94 мес. (от 0,69 до 8,22 мес.).

Проведена оценка эффективности при применении разработанного режима химиотерапии с использованием критериев RECIST 1.1. Полная регрессия опухоли в ходе лечения зарегистрирована у семи пациенток (4,6 %), частичный ответ — у 60 (39,5 %), стабилизация процесса — у 46 (30,2 %), прогрессирование — у 39 (25,7 %).

Непосредственный эффект (полная + частичная регрессия опухоли) составил 44,1 %, лечебный эффект (полная регрессия опухоли + частичная регрессия опухоли + стабилизация опухолевого процесса) — 74,3 %.

В ходе лечения и последующего наблюдения прогрессирование опухолевого процесса выявлено у всех 152 пациенток, получавших лечение по разработанному режиму лечения (100 %). Медиана ВДП составила 6,6 мес (рис. 2), медиана ОВ составила 16,9 мес (рис. 3). Умерло 105 пациенток. Однолетняя выживаемость составила 89 %, двухлетняя выживаемость — 68 %.

Проведен анализ выживаемости без прогрессирования для пациенток с платино-рефрактерным (n = 37) и платино-резистентным рецидивом РЯ (n = 115). Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 6,3 и 6,8 мес., соответственно (p = 0,176) (рис. 4); медиана ОВ — 16,3 и 17,9 мес. (p = 0,623) (рис. 5).

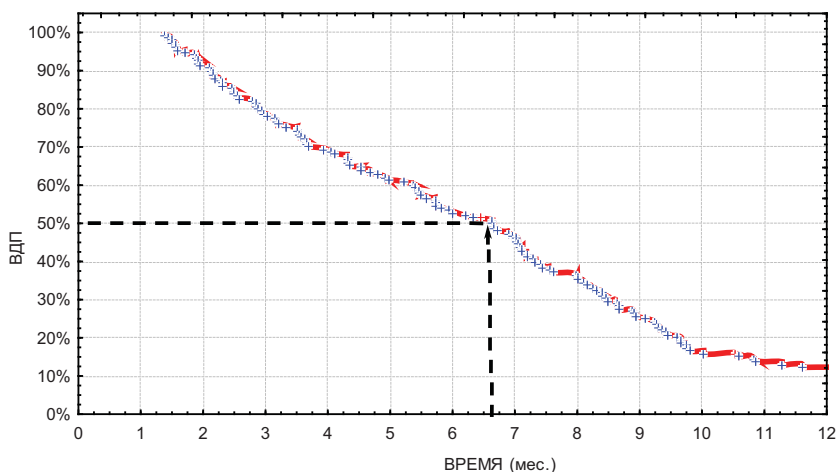


Рис. 2. Время до прогрессирования

Таким образом, схема треосульфан + ирино-текан одинаково эффективна как в отношении платино-рефрактерного, так и в отношении платино-резистентного рецидива РЯ.

Обсуждение

Треосульфан доказал свою безопасность при лечении платино-резистентного РЯ. Препарат относится к группе алкилирующих соединений, при физиологических условиях ($pH = 7,4$; $t = 37^{\circ}C$) фармакологически неактивный треосульфан с периодом полураспада 2,2 часа превращается в два активных метаболита — моно- и диэпоксибутан, которые обладают способностью алкилировать нуклеофильные центры ДНК [22]. Об активности этого

лекарственного средства в отношении РЯ было впервые доложено в 70-х гг. XX столетия [23].

Применение треосульфана в монорежиме показало низкую эффективность. В 2017 г. опубликованы данные многоцентрового рандомизированного исследования, в которое были включены 250 пациенток с платино-резистентным РЯ, где сравнивалась эффективность треосульфана, применяемого внутрь ($n = 122$), и треосульфана, вводимого внутривенно ($n = 128$). Не выявлено различий в показателях выживаемости: медиана ВДП составила 3,7 мес. в группе, получавшей треосульфан внутривенно, и 3,5 мес. — в группе, получавшей треосульфан внутрь, медиана ОВ — 13,6 и 10,4 мес. соответственно [24]. N. Keldsen et al. [25] в небольшом исследовании II фазы,

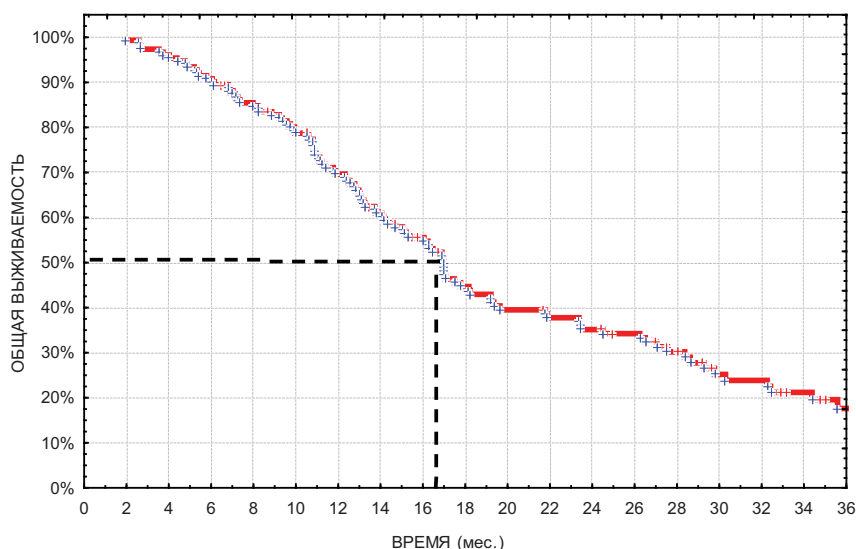


Рис. 3. Общая выживаемость

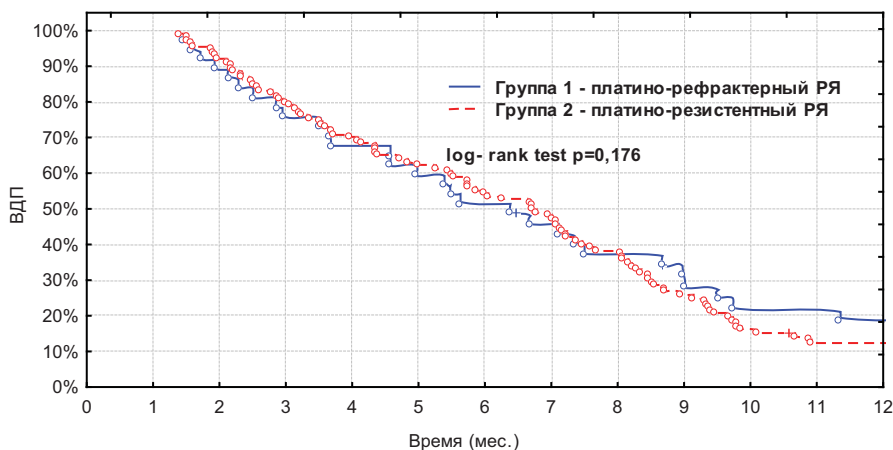


Рис. 4. Время до прогрессирования при платино-рефрактерном и платино-резистентном раке яичников

в которое была включена 31 пациентка с платино-резистентным РЯ, также продемонстрировали низкую эффективность треоосульфана, применяемого внутрь в виде монотерапии: медиана ВДП составила 11,5 нед., ОВ — 31 нед. В 2021 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного в Дании, в которое были включены 67 пациенток [26]. Треоосульфан вводил в стандартной дозе 8 г/м². Был зарегистрирован один полный ответ опухоли на лечение (2 %) и восемь частичных ответов (13 %). У 22 пациенток (35 %) наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Медиана ВДП составила два месяца.

Иринотекан обладает принципиально другим механизмом действия и спектром токсичности по сравнению с треоосульфаном. Иринотекан является специфическим ингибитором топоизомеразы I, действует преимущественно

в S-фазе клеточного цикла. В организме метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан. Иринотекан и его метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует процессу репликации. Также обладает антихолинэстеразной активностью [27].

Иринотекан также показал низкую эффективность в отношении платино-резистентного РЯ. Так, D. C. Vodurka et al. [28] опубликовали данные о применении монотерапии иринотеканом у 35 пациенток с ранним рецидивом РЯ. Препарат вводили в дозе 300 мг/м² в течение 90 минут каждые три недели. Частота объективного ответа составила 17,2 %, у одной из женщин ответ был полным. Медиана ВДП равнялась 2,8 мес., медиана ОВ — 10,1 мес.

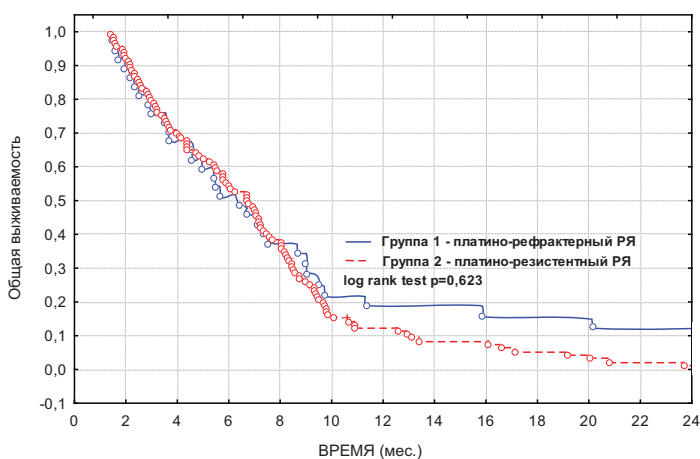


Рис. 5. Общая выживаемость при платино-рефрактерном и платино-резистентном раке яичников

В японском исследовании изучалась эффективность и безопасность еженедельного введения иринотекана в дозе 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. В исследование были включены 28 пациенток с платино-резистентностью. Частота ответа составила 29 %, медиана ВДП — 17 недель [29].

Известно, что применение одновременно треоосульфана или иринотекана с другими цитостатиками приводит к повышению лечебного эффекта. S. Hilman et al. [30] представили опыт использования треоосульфана в сочетании с гемцитабином в лечении рецидивов РЯ. Лечение проведено 49 женщинам с диагностированным платино-резистентным РЯ. Цитостатики вводили по двум схемам: треоосульфан 5 г/м² в сочетании с гемцитабином 1 000 мг/м² в первый день с интервалом между курсами 21 день; пероральный треоосульфан 5 г/м² ежедневно в течение пяти последовательных дней и гемцитабин 1 000 мг/м² с интервалом между курсами 14 дней. Платино-резистентный рецидив РЯ наблюдался у 26 (54 %) пациенток, относительно платино-чувствительный — у 10 (20,4 %) и платино-чувствительный — у 13 (26,5 %). Частота объективного ответа у всех пациенток составила 53 %, медиана ВДП и ОВ — 6,3 и 13,7 месяцев. Однако авторами не представлены отдельно результаты в отношении пациенток с платино-резистентным РЯ.

В мультицентровом проспективном исследовании II фазы оценивалась эффективность применения доцетаксела в сочетании с иринотеканом у пациенток с платино-резистентным РЯ. Доцетаксел в дозе 60 мг/м² и иринотекан в дозе 200 мг/м² вводили в первый день с интервалом в три недели. Со второго по шестой дни с профилактической целью применялись колоние-стимулирующие факторы. В исследование была включена 31 пациентка. Зарегистрировано два полных ответа (7 %) и четыре частичных ответа (14 %) опухоли на лечение. Медиана ВДП была 5 мес., ОВ — 11 мес., одногодичная выживаемость составила почти 50 % [31].

Исходя из вышеизложенных данных, разработанный режим ХТ (треосульфан в сочетании с иринотеканом) не уступает по показателям ВДП (6,6 мес.) и ОВ (16,9 мес.).

Выводы

Применение треоосульфана в сочетании с иринотеканом показало высокую эффективность в отношении платино-резистентного и платино-рефрактерного РЯ. Целесообразно проведение в дальнейшем проспективных исследований для сравнения эффективности разработанного режима химиотерапии с другими дуплетами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimated of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // *Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68, № 6. P. 398–403.
2. Океанов, А. Е. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер-регистра за 2011–2020 гг. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. С. Л. Полякова; РНПЦ ОМР им Н. Н. Александрова. Минск, 2022. С. 107–169.
3. Hogberg, T. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer / T. Hogberg [et al.] // *Acta Oncol.* 2001. Vol. 40. P. 340–360.
4. Doyle, J. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guidance on the use of paclitaxel in the treatment of ovarian cancer / J. Doyle [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 34. P. 8597–8605.
5. Stuart, G. C. T. 2010 Gynecologic Cancer Inter Group (GFIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer. Report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference / G. C. E. Stuart [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011. Vol. 21. P. 750–755.
6. Markman, M. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin / M. Markman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 1991. Vol. 9. P. 38–393.
7. Blackledge, G. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials / G. Blackledge [et al.] // *Brit. J. Cancer.* 1989. Vol. 59. P. 650–653.
8. Gore, M. E. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds / M. E. Gore [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 1990. Vol. 36. P. 207–211.
9. Suprasert, P. Outcome of single agent generic gemcitabine in platinum-resistant ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal adenocarcinoma / P. Suprasert [et al.] // *Asian Pacific J. Cancer Prevent.* 2012. Vol. 13. P. 517–520.
10. Sehoul, J. Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patient with advanced ovarian cancer: results of German multicenter observational study / J. Sehoul [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009. Vol. 64, № 3. P. 585–591.

11. *Homeslay, H. D.* A dose-escalating study of weekly bolus topotecan in previously treated ovarian cancer patients / H. D. Homeslay [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 83. P. 394–399.
12. *Osman, M. A.* Weekly paclitaxel versus three-weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian and peritoneal cancers: a phase III study / M. A. Osman [et al.] // *Clin. Med. Insights Oncol.* 2016. Vol. 10. P. 36–41.
13. *Markman, M.* Phase 2 trial of single agent docetaxel in platinum and paclitaxel-refractory ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary carcinoma of the peritoneum / M. Markman [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 91. P. 573–576.
14. *Rose, P. G.* Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinomas: a Gynecologic Oncology Group study / P. G. Rose [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 405–410.
15. *Pisano, C.* A phase II study of capecitabine in the treatment of ovarian cancer resistant or refractory to platinum therapy: a multicenter Italian trial in ovarian cancer (MITO-6) trial / C. Pisano [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009 Vol. 64. P. 1021–1027.
16. *Rothenberg, M. L.* Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study / M. L. Rothenberg [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 95, № 3. P. 506–512.
17. *Dorval, T.* Ifosfamide seven-day infusion for recurrent and cisplatin refractory ovarian cancer / T. Dorval [et al.] // *J. Infusional Chemother.* 1996. Vol. 6, № 1. P. 47–49.
18. *Murgia, V.* Multicenter phase 2 study of combined gemcitabine and epirubicin as second-line treatment for patients with advanced ovarian cancer / V. Murgia [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010. Vol. 20, № 6. P. 953–957.
19. *Pectasides, D.* Gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin alternating with cisplatin plus cyclophosphamide in platinum refractory/resistant, paclitaxel-pretreated, ovarian carcinoma / D. Pectasides [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 108. P. 47–52.
20. *Ray-Coquard, I.* Gemcitabine-oxaliplatin combination for ovarian cancer resistant to taxane-platinum treatment: a phase II study from the GINECO group / I. Ray-Coquard [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 100. P. 601–607.
21. *Nishio, S.* Pilot study evaluating the efficacy and toxicity of irinotecan plus oral etoposide for platinum- and taxane-resistant epithelial ovarian cancer / S. Nishio [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 106, № 2. P. 342–347.
22. *Galaup, A.* Pharmacology of dimethanesulfonate alkylating agents: busulfan and treosulfan / A. Galaup [et al.] // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012. Vol. 9, № 3. P. 333–347.
23. *Fennelly, J.* Treosulfan (dihydroxybusulphan) in the management of ovarian carcinoma / J. Fennelly // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1977. Vol. 84. P. 300–303.
24. *Sehoul, J.* A phase III, open label, randomized multicenter controlled trial of oral versus intravenous treosulfan in heavily pretreated recurrent ovarian cancer: a study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO) / J. Sehoul [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 143. P. 541–550.
25. *Keldsen, N.* Oral treosulfan as second-line treatment in platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study / N. Keldsen [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 69. P. 100–102.
26. *Olesen, K. D.* Treosulfan in platinum-resistant ovarian cancer / K. D. Olesen [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2021. Vol. 31. Issue 7.
27. *Saltz, L. B.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer / L. B. Saltz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 905–914.
28. *Bodurka, D. C.* Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer / D. C. Bodurka [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, № 2. P. 291–297.
29. *Matsumoto, K.* The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer / K. Matsumoto [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100, № 2. P. 412–416.
30. *Hilman, S.* The use of treosulfan and gemcitabine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer / S. Hilman [et al.] // *Oncol. Letters.* 2010. Vol. 1, № 1. P. 209–213.
31. *Polyzos, A.* Docetaxel in combination with irinotecan (CPT-11) in platinum-resistant paclitaxel-pretreated ovarian cancer / A. Polyzos [et al.] // *Anticancer Res.* 2005. Vol. 25, № 5. P. 3559–3564.

АВТОРЫ

Жаркова Екатерина Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Республика Беларусь, 223040. аг. Лесной 2, Минский район, Минская область; enuoti@gmail.com

Zharkova Ekaterina Y., Junior Research Associate of the Laboratory of Photodynamic Therapy and Hyperthermia with Chemotherapy Unit of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Aleksandrov, Republic of Belarus, 223040, agro-town Lesnoy, 2, Minsk District, Minsk Region; e-mail: enuoti@gmail.com

Мавричев Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Республика Беларусь, 223040. аг. Лесной 2, Минский район, Минская область, smavrichev71@gmail.com

Mavrichev Sergey A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Deputy Director of Medical Services of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Aleksandrov, Republic of Belarus, 223040, agro-town Lesnoy, 2, Minsk District, Minsk Region; e-mail: smavrichev71@gmail.com