DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-319-325

Суррогатные конечные точки при платинорезистентных рецидивах рака яичников

А.А. Румянцев[1], А.С. Тюляндина[1,2], Э.Р. Исраелян[3], М.Ю. Федянин[1,4,5], С.Л. Гуторов[1], С.А. Тюляндин[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[3]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[4]ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия
[5]ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: «золотым стандартом» оценки эффективности терапии является показатель общей выживаемости (ОВ), однако в ряде случаев оценка ОВ может быть значительно затруднена. Широко используются так называемые суррогатные маркеры эффективности терапии, например частота объективного ответа (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Цель исследования: оценка релевантности различных маркеров эффективности терапии при платинорезистентных рецидивах рака яичников (РЯ).

Материал и методы: был проведен поиск исследований в базе данных PubMed за период с 01.01.2000 по 01.07.2019. Критерии отбора включали: 1) рецидивы эпителиального РЯ; 2) бесплатиновый интервал ≤6 мес.; 3) стандартную химиотерапию (ХТ) без включения таргетных и экспериментальных препаратов; 4) опубликованную ЧОО и критерии оценки, данные по ВБП и ОВ пациенток. Проведен корреляционный и линейный регрессионный анализ для выявления взаимосвязи между различными показателями эффективности терапии. Относительный вес исследования в модели определялся в соответствии с количеством включенных пациенток. Статистический анализ данных проведен с помощью программного обеспечения R и RStudio.

Результаты исследования: оценено 7156 исследований, для анализа отобрано 157 работ, соответствующих критериям включения/исключения. Данные ВБП пациенток были представлены в 104 исследованиях (n=5081), ОВ — в 99 (n=5089). Усредненный показатель ЧОО составил 17,2% (бесплатиновая ХТ — 13,6%, платиносодержащая ХТ — 36,7%; p<0,001), усредненная медиана ВБП составила 3,68 мес. (3,38 и 5,37 мес. соответственно; p<0,001). Выявлена достоверная корреляция между ЧОО и ВБП (r=0,62; p<0,001). По результатам линейного регрессионного анализа отмечено увеличение медианы ВБП на 0,5 мес. на каждые 10% увеличения ЧОО (p<0,001). Достоверная корреляция между ЧОО и ОВ не отмечалась.

Выводы: результаты проведенного метаанализа позволяют уточнить роль суррогатных биомаркеров при платинорезистентных рецидивах РЯ. В исследованиях платинорезистентных рецидивов показатель ЧОО являлся надежным предиктором ВБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, платинорезистентность, химиотерапия, суррогатные конечные точки, систематический обзор, метаанализ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Исраелян Э.Р. и др. Суррогатные конечные точки при платинорезистентных рецидивах рака яичников. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(6):319–325. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-319-325.*

Surrogate endpoints in platinum-resistant recurrent ovarian cancer

A.A. Rumyantsev[1], A.S. Tyulyandina[1,2], E.R. Israelyan[3], M.Yu. Fedyanin[1,4,5], S.L. Gutorov[1], S.A Tjulandin[1]

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[4]Moscow Clinical Research Center "Kommunarka", Moscow, Russian Federation
[5]N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: overall survival (OS) is the gold-standard primary end point for cancer clinical trials to evaluate the outcome of therapy. However, in some cases the direct assessment of OS can be inappropriate. Therefore, various surrogate endpoints, such as overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS), are used commonly in clinical trials.

Aim: to assess the relevance of mentioned endpoints in platinum-resistant recurrent ovarian cancer.

Patients and Methods: we used PubMed queries to search for all ovarian cancer studies from 01/01/2000 to 07/01/2019. Key inclusion criteria were: 1) recurrent epithelial ovarian cancer, 2) platinum-free interval ≤6 months, 3) standard chemotherapy (CT) without targeted and/or experimental drugs, 4) reported objective response rate, PFS and OS, as well as response assessment criteria. Correlation and linear regression analysis were conducted to identify the relationship between various markers of therapy efficacy. Trials were weighted according to the number of enrolled patients. Statistical analysis of the data was performed using R and RStudio software.

Results: 7156 studies were reviewed, and 157 studies meeting the inclusion/exclusion criteria were selected. PFS and OS data were available in 104 (n=5081) and 99 (n=5089) studies, respectively. The average ORR was 17.2% (non-platinum CT — 13.6%, platinum-based CT — 36.7%; p<0.001), and median PFS was 3.68 months (3.38 and 5.37 months, respectively; p<0.001). A significant correlation was found between ORR and PFS (r=0.62; p<0.001). Linear regression analysis identified 0.5 months increase in median PFS for every 10% increase in ORR (p<0.001). There was no significant correlation between ORR and OS.
Conclusions: the meta-analysis results provide valuable information for understanding the role of surrogate biomarkers in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. ORR is a reliable predictor of PFS in this patient population.
KEYWORDS: ovarian cancer, platinum resistance, chemotherapy, surrogate endpoints, systematic review, meta-analysis.
FOR CITATION: *Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Israelyan E.R. et al. Surrogate endpoints in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Russian Medical Inquiry. 2022;6(6):319–325 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-319-325.*

Введение

Рак яичников (РЯ) — одна из наиболее агрессивных опухолей женской репродуктивной системы, ежегодно в России более 7000 женщин умирают от этого заболевания [1]. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением, у большинства пациенток развиваются рецидивы [2]. Несмотря на некоторые успехи в молекулярно-направленной терапии, рецидивы РЯ остаются неизлечимым состоянием, и цели лечения пациенток включают увеличение продолжительности и улучшение качества жизни за счет сдерживания прогрессирования опухолевого процесса и контроля симптомов болезни [3, 4].

«Золотым стандартом» оценки эффективности различных терапевтических опций при злокачественных новообразованиях является показатель общей выживаемости (ОВ). В то же время в ряде случаев оценка ОВ может быть значительно затруднена вследствие разных причин: необходимости более длительного периода наблюдения за пациентками, влияния последующей противоопухолевой терапии или применения иных методов лечения. По этой причине в лечении злокачественных опухолей в настоящее время широко используются так называемые суррогатные конечные точки — маркеры эффективности терапии, основанные на оценке более быстро достижимых показателей, таких как частота объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) или частота контроля заболевания [5].

Цель исследования: оценка информативности использования различных маркеров эффективности противоопухолевой терапии платинорезистентных рецидивов РЯ.

Материал и методы

Для оценки эффективности различных вариантов противоопухолевой терапии платинорезистентных рецидивов РЯ был проведен систематический поиск в базе данных PubMed/MedLine. Отобраны исследования, опубликованные в период с 01.01.2000 по 01.07.2019. Поисковый запрос для экстракции данных включал: (ovarian*[Title] OR OVARIAN NEOPLASMS [MESH]) AND (RESISTANT OR RECURRENT OR PLATINUM-RESISTANT OR REFRACTORY OR PLATINUM-REFRACTORY). Если в опубликованном исследовании результаты применения того или иного агента были представлены в виде двух различных групп, они включались в систематический обзор и последующий метаанализ как самостоятельные исследования.

Краткие критерии включения: 1) пациентки с морфологически верифицированным эпителиальным РЯ с платинорезистентными рецидивами (интервал ≤6 мес.); 2) проведение стандартной платиносодержащей или неплатиновой химиотерапии (ХТ); 3) отсутствие сопутствующей терапии таргетными препаратами, экспериментальными препаратами или высокодозной ХТ; 4) наличие опубликованных данных по частоте достижения объективного ответа и критериев, использованных для оценки (RECIST [6], ВОЗ или методы оценки, основанные на определении динамики онкомаркера CA-125 [7]); 5) наличие данных по ОВ и ВБП. Результаты поиска литературы просмотрены двумя специалистами, исключены повторы, исследования с промежуточными результатами.

Исключались исследования, использовавшие нестандартные или неопределенные критерии платинорезистентности, нестандартные варианты противоопухолевой терапии для рецидивов РЯ, работы без опубликованных данных по ЧОО, а также исследования, посвященные целенаправленному изучению редких гистологических подтипов РЯ, равно как и публикации с описанием клинических случаев, обзорные статьи, доклинические исследования.

Из отобранных исследований проводилась экстракция данных об авторах и годе публикации работы, режиме терапии, использовании платиновых агентов, количестве пациенток, критериях оценки ответа, показателе ЧОО, медиане возраста, линиях ранее проведенной ХТ, проценте пациенток с серозным РЯ, медианах ВБП и ОВ.

Статистический анализ данных проведен при помощи программного обеспечения R и RStudio. Для проведения анализа было использовано *arcsin*-преобразование исходных данных по ЧОО на терапию, так как при оценке распределения ЧОО, выраженной в процентах, нами было отмечено значительное смещение влево в сторону 0. Преобразование осуществлялось по следующей формуле:

$$\arcsin(\text{ЧОО}, \%) = \arcsin\sqrt{(\text{ЧОО}, \%)} - 0{,}2854.$$

Проводился линейный регрессионный анализ для оценки влияния ЧОО на ВБП, ОВ, а также влияния ВБП на ОВ. Каждое исследование включалось в регрессионный анализ в качестве отдельного наблюдения. Расчеты проводились после логарифмического преобразования медиан соответствующих показателей. Относительный вес исследования в регрессионной модели определялся в соответствии с количеством включенных в него пациентов.

Результаты исследования

Суммарно нами было проанализировано 7156 исследований, опубликованных за вышеуказанный период времени, для дальнейшего анализа было отобрано 157 исследований, соответствующих критериям включения, из них эффективность платиновой и неплатиновой терапии была оценена в 44 (n=1055) и 113 (n=5272) исследованиях соответственно. На рисунке 1 представлена схема PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) отбора исследований для проведения анализа.

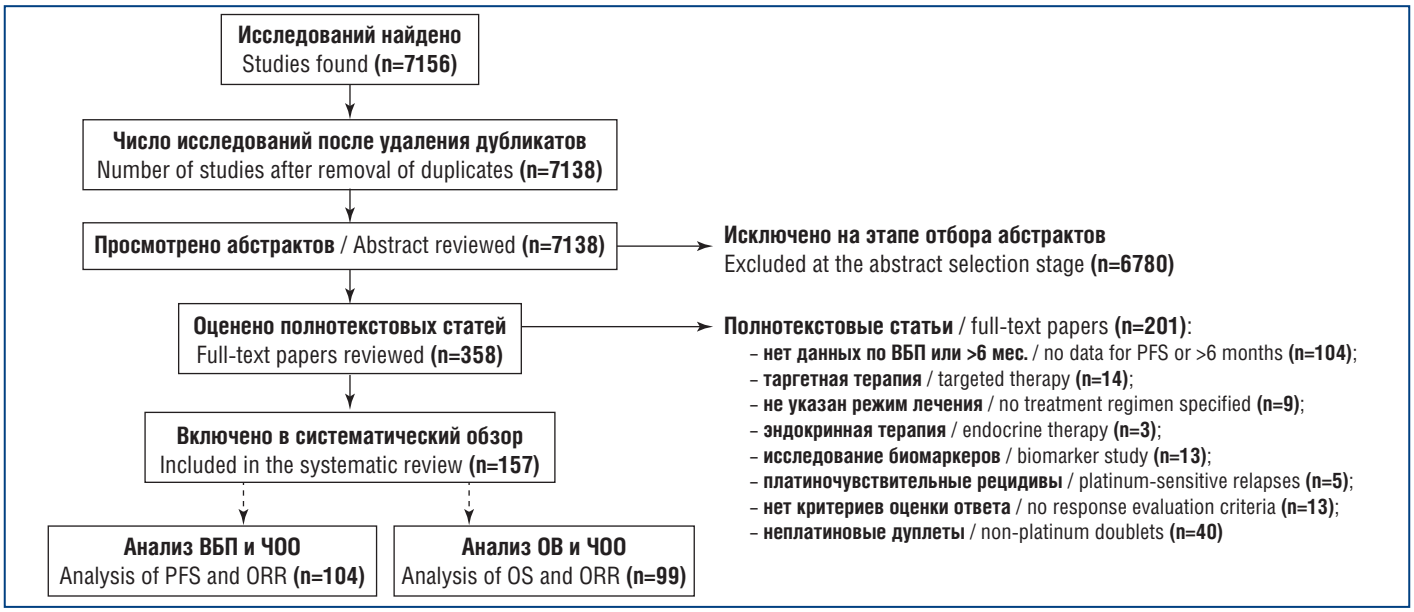

Рис. 1. Схема PRISMA, отображающая процесс отбора исследований для анализа
Fig. 1. PRISMA diagram to show the process of selecting studies for meta-analysis

Анализ показателей ЧОО и ВБП

Данные ВБП были представлены в 104 исследованиях, в которые в общей сложности включена 5081 женщина, краткие характеристики исследований суммированы в таблице 1.

В целом усредненный показатель ЧОО составил 17,2%, на фоне бесплатиновой ХТ — 13,6% (95% ДИ), платиносодержащей ХТ — 36,7% (95% ДИ) (p<0,001). Усредненная медиана ВБП составила 3,68 мес. (95% ДИ 3,40–3,90), для бесплатиновой и платиносодержащей ХТ данный показатель составил 3,38 мес. (95% ДИ 3,18–3,60) и 5,37 мес. (95% ДИ 4,36–6,61) соответственно (p<0,001). Была выявлена достоверная корреляция между ЧОО и ВБП (r=0,62; p<0,001). Для оценки влияния вероятности достижения объективного ответа на ВБП пациенток был проведен регрессионный анализ с поэтапным включением в регрессионную модель различных переменных. По результатам проведенного анализа было выявлено достоверное увеличение медианы ВБП при увеличении ЧОО, репортированной в исследованиях. Было выявлено, что при увеличении показателя ЧОО на каждые 10% медиана ВБП увеличивалась на ≈0,5 мес. (p<0,001), регрессионное уравнение можно представить следующим образом:

$\log(PFS_{мес.}) = 0{,}87 + \arcsin(ORR\%) \times 1{,}0065$
или (использование нетрансформированных данных)
$PFS_{мес.} = 2{,}91 + ORR\% \times 5{,}13$.

Данные графически отображены на рисунке 2А. Дополнительно был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с изучением влияния других факторов на ВБП (log) пациенток, результаты которого суммированы в таблице 2.

Анализ показателей ЧОО и ОВ

Данные ОВ были представлены в 99 исследованиях, в которые суммарно было включено 5089 пациенток (табл. 3).

В целом усредненный показатель ОВ составил 11,4 мес. Корреляция между ЧОО и ОВ не отмечена (r=0,07; p=0,45).

Таблица 1. Характеристики исследований и пациенток (ЧОО и ВБП)
Table 1. Study and patient characteristics (ORR and PFS)

Параметр / Parameter	**Значение** / Value
Суммарное количество пациенток, Me (min-max) / Total number of patients, Me (min-max)	5081 (8–416)
Возраст пациенток, лет, Me (min-max) Patient Age, years, Me (min-max)	60 (50–68)
Платиносодержащая ХТ, n (%) Platinum-based CT, n (%)	32 (30,7%) / 922 (18,1%)*
Неплатиновая ХТ, n (%) / Non-platinum CT, n (%)	74 (69,3%) / 4159 (81,9%)*
Оценка ответа: / Response evaluation:	56 (53,8%) / 3115 (61,4%)*
инструментальная, n (%) Instrumental, n (%)	48 (46,2%) / 1966
биологическая, n (%) / Biological, n (%)	(38,6%)*,**
Неплатиновые агенты: / Non-platinum agents:	
таксаны, n (%) / taxanes, n (%)	19 (18,3%) / 754 (14,8%)*
гемцитабин, n (%) / gemcitabine, n (%)	22 (21,1%) / 900 (17,7%)*
ПЛД/доксорубицин, n (%) PLD/doxorubicin, n (%)	20 (19,2%) / 1443 (28,4%)*
топотекан, n (%) / topotecan, n (%)	21 (20,2%) / 1030 (20,2%)*
этопозид, n (%) / etoposide, n (%)	7 (6,7%) / 229 (4,5%)*
другие, n (%) / other, n (%)	15 (14,4%) / 725 (14,3%)*
Количество линий терапии, Me (min-max) Number of treatment lines, Me (min-max)	2 (1–4)***
Серозный гистотип, %, Me (min-max) Serous histotype, %, Me (min-max)	75 (42–91%)****

Примечание. *Здесь и в табл. 3. ПЛД — пегилированный липосомальный доксорубицин. * Количество исследований / Количество пациентов; ** или смешанные модели оценки эффективности терапии; *** данные отсутствуют по 16 исследованиям; **** данные отсутствуют по 39 исследованиям.*

Note. *Here and in table 3. PLD — pegylated liposomal doxorubicin. * Number of studies / number of patients; ** or mixed treatment efficacy models; *** data not available for 16 studies; **** data not available for 39 studies.*

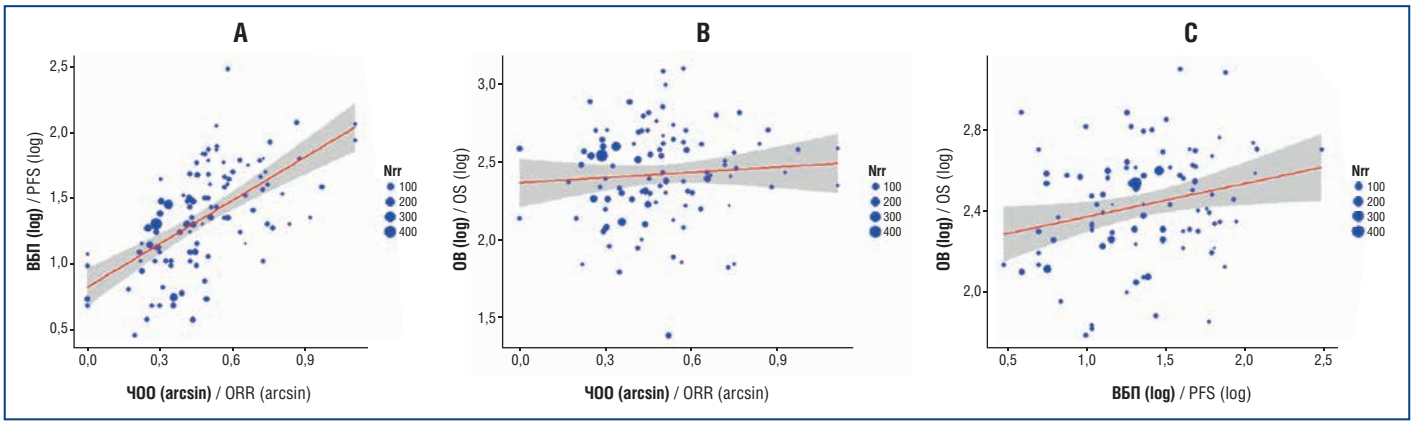

Рис. 2. Корреляционный анализ показателей ЧОО, ВБП и ОВ при платинорезистентных рецидивах РЯ.
А — анализ корреляции ЧОО и ВБП, В — анализ корреляции ЧОО и ОВ, С — анализ корреляции ВБП и ОВ

Fig. 2. Correlation analysis of ORR, PFS and OS in platinum-resistant relapses of ovarian cancer.
A — correlation analysis of ORR and PFS, B — correlation analysis of ORR and OS, C — correlation analysis of PFS and OS

Таблица 2. Многофакторный регрессионный анализ (ЧОО и ВБП)
Table 2. Multivariate regression analysis (ORR and PFS)

Фактор / Factor	**Расчетное влияние** / Estimated Impact	**95% ДИ** / 95% CI	p
β_0 **(исходная точка** / reference point)	0,852	0,662–1,042	<0,0001
ЧОО$_{arcsin}$ / ORR$_{arcsin}$	0,996	0,586–1,405	<0,0001
Оценка ответа (CA-125) / Response evaluation (CA-125)	-0,182	-0,313– -0,051	0,007
Платиносодержащая терапия / Platinum—based therapy	0,261	0,083–0,440	0,005
Таксаны / Taxanes	-0,015	-0,215–0,185	0,881
ПЛД/доксорубицин / PLD/Doxorubicin	0,066	-0,100–0,231	0,438
Топотекан / Topotecan	0,162	-0,021–0,345	0,085
Гемцитабин / Gemcitabine	-0,015	-0,204–0,174	0,879
Этопозид / Etoposide	-0,021	-0,304–0,262	0,882

Примечание. *Здесь и в табл. 4. ДИ — доверительный интервал.*

Note. *Here and in table 4. CI — confidence interval.*

Для более точной оценки влияния вероятности достижения объективного ответа на ОВ был проведен регрессионный анализ, по результатам которого не было отмечено значимого увеличения медианы ОВ при увеличении ЧОО (p=0,648). Данные графически отображены на рисунке 2В. Дополнительно был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с изучением влияния других факторов на ВБП (log), результаты которого суммированы в таблице 4. Мы не выявили факторы, оказывающие достоверное влияние на ОВ.

При помощи аналогичной методологии был проведен анализ взаимосвязи ВБП и ОВ (рис. 2С). Отмечено достоверное увеличение ОВ на ≈0,5 мес. за каждый месяц увеличения ВБП (p=0,021), при этом уровень корреляции был низким (r=0,24).

Обсуждение

Представленные результаты систематического обзора и метаанализа посвящены использованию суррогатных биомаркеров при платинорезистентных рецидивах РЯ. Данные литературы по этой проблеме представляются противоречивыми. P.G. Rose et al. [8] в 2010 г. опубликовали результаты анализа 11 исследований (n=407), в которые включались пациентки с платинорезистентными рецидивами РЯ. Авторы исследования не выявили значимой корреляции между ЧОО и ВБП (r=0,477; p=0,0042), ЧОО и ОВ (r=0,404; p=0,086). В 2017 г. M.K. Siddiqui et al. [3] представили результаты более крупного метаанализа по изучению рецидивов РЯ, в который вошли 39 исследований (n=9223). Результаты показали увеличение ВБП на 1,2 мес., ОВ — на 2,83 мес. на каждые 10% повышения ЧОО. При этом из 39 включенных работ всего 10 исследований были посвящены платинорезистентным рецидивам РЯ.

Результаты нашего метаанализа продемонстрировали выраженную корреляцию между непосредственной эффективностью терапии — ЧОО — и показателем ВБП при платинорезистентных рецидивах РЯ. Мы отметили достоверную корреляцию между ВБП и ЧОО, и при регрессионном анализе выявили, что при увеличении показателя ЧОО на каждые 10% медиана ВБП увеличивалась на ≈0,5 мес.; различия были статистически значимыми (p<0,001). Явным преимуществом этой работы является анализ большого количества исследований, посвященных

Таблица 3. Характеристики исследований и пациенток (ЧОО и ОВ)
Table 3. Study and patient characteristics (ORR and OS)

Параметр / Parameter	**Значение** / Evaluation
Суммарное количество пациенток, Me (min–max) / Total number of patients, Me (min–max)	5089 (8–416)
Возраст пациенток, лет, Me (min–max) / Patient Age, years, Me (min–max)	60 (50–68)
Платиносодержащая ХТ, n (%) / Platinum-based CT, n (%)	32 (32,3%) / 902 (17,7%)*
Неплатиновая ХТ, n (%) / Non-platinum CT, n (%)	67 (67,7%) / 4187 (82,3%)*
Оценка ответа: / Response evaluation: **инструментальная, n (%)** / instrumental, n (%) **биологическая, n (%)** / biological, n (%)	 51 (51,5%) / 3146 (61,2%)* 48 (48,5%) / 1943 (38,2%)*,**
Неплатиновые агенты: / Non-platinum agents: **таксаны, n (%)** / taxanes, n (%) **гемцитабин, n (%)** / gemcitabine, n (%) **ПЛД/доксорубицин, n (%)** / PLD/doxorubicin, n (%) **топотекан, n (%)** / topotecan, n (%) **этопозид, n (%)** / etoposide, n (%) **другие, n (%)** / other, n (%)	 17 (17,2%) / 875 (17,2%)* 20 (20,2%) / 867 (17,0%)* 18 (18,2%) / 1343 (26,4%)* 19 (19,2%) / 943 (18,5%)* 8 (8,0%) / 245 (4,8%)* 17 (17,2%) / 816 (16,1%)*
Количество линий терапии, Me (min–max) / Number of treatment lines, Me (min–max)	2 (1–4)***
Серозный гистотип, %, Me (min–max) / Serous histotype, %, Me (min–max)	73 (42–91%)****

См. примечания и сноски к таблице 1.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ (ЧОО и ОВ)
Table 4. Multivariate regression analysis (ORR and OS)

Фактор / Factor	**Расчетное влияние** / Estimated Impact	**95% ДИ** / 95% CI	**p**
β_0 **(исходная точка** / reference point)	2,355	2,160–2,553	<0,001
ЧОО$_{arcsin}$ / ORR$_{arcsin}$	0,210	-0,220–0,645	0,35
Оценка ответа (CA-125) / Response evaluation (CA-125)	-0,109	-0,240–0,026	0,12
Платиносодержащая терапия / Platinum—based therapy	-0,0622	-0,250–0,121	0,51
Таксаны / Taxanes	0,0854	-0,120–0,290	0,41
ПЛД/доксорубицин / PLD/Doxorubicin	0.0378	-0,130–0,208	0,66
Топотекан / Topotecan	0,0396	-0,150–0,228	0,68
Гемцитабин / Gemcitabine	0,0572	-0,140–0,250	0,56
Этопозид / Etoposide	-0,054	-0,340–0,232	0,71

См. примечания и сноски к таблице 2.

изучению различных терапевтических опций при платинорезистентных рецидивах РЯ — по нашим данным, эта работа является наиболее крупным исследованием в данной области.

При этом стоит подчеркнуть, что в нашей работе оценивалась только эффективность ХТ. Мы целенаправленно исключали исследования с применением каких-либо вариантов таргетной терапии, в первую очередь антиангиогенных препаратов. Кроме того, мы не учитывали влияние наличия мутаций в генах *BRCA1/2* и других генетических маркеров на результаты лечения пациенток, которые могут существенным образом влиять на непосредственные и отдаленные результаты лечения [9, 10]. В то же время в контексте отсутствия специального отбора пациенток в исследование в зависимости от BRCA-статуса представляется маловероятным, что данный фактор мог внести существенный дисбаланс.

Отдельно отметим, что в многофакторном линейном регрессионном анализе ВБП была подтверждена превосходящая эффективность платиносодержащей ХТ по сравнению с неплатиновой моно-ХТ (β=0,261; p=0,005), что подтверждает целесообразность повторного назначения платиносодержащей ХТ у пациенток с рецидивами РЯ вне зависимости от сроков их развития. Это согласуется с консенсусом ESMO-ESGO 2019, в соответствии с которым при выборе терапии следует учитывать ряд факторов, включающих токсичность ранее проведенной терапии, наличие противопоказаний к назначению платиновых агентов, необходимость контроля симптомов заболевания и другие критерии [11].

С другой стороны, несмотря на стойкую корреляцию между ЧОО и ВБП, в нашем исследовании не отмечено аналогичной взаимосвязи между ЧОО и ОВ. Именно ОВ считается наиболее важным параметром эффективности терапии. В то же время исходные недостатки дизайна работы — отсутствие сбора данных по предшествующей и последующей терапии, длительности периода наблюдения за пациентками — могут резко снижать информативность анализа ОВ. По этой причине мы можем предположить, что оценка ОВ может быть значительно искажена вследствие ряда систематических ошибок. Следовательно, по нашему мнению, будет корректнее ориентироваться именно на результаты оценки ВБП.

Наше исследование имеет ряд других ограничений и недостатков: в первую очередь ретроспективную природу проводимого сравнения эффективности терапии, нерандомизационный дизайн включенных исследований, а также значительный временной интервал. Как и при проведении любого другого непрямого сравнения, нельзя полностью исключить наличие ряда нераспознанных факторов, которые могли оказать влияние на полученные результаты.

Заключение

Результаты проведенного метаанализа позволяют уточнить роль суррогатных биомаркеров при платинорезистентных рецидивах РЯ. В исследованиях платинорезистентных рецидивов РЯ показатель ЧОО является надежным предиктором ВБП.

Литература / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). МНИОМ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020.
[Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). MNIOI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2020 (in Russ.)].
2. Hanker L.C., Loibl S., Burchardi N. et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012;23:2605–2612. DOI: 10.1093/annonc/mds203.
3. Siddiqui M.K., Tyczynski J., Pahwa A., Fernandes A.W. Objective response rate is a possible surrogate endpoint for survival in patients with advanced, recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017;146:44–51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.515.
4. Herzog T.J. Recurrent Ovarian Cancer: How Important Is It to Treat to Disease Progression? Clin Cancer Res. 2004;10:7439–7449. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0683.
5. Tate Thigpen J. Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival. Gynecol Oncol. 2015;136:121–129. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.10.010.
6. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. et al. RECIST 1.1 — Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016;62:132–137. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
7. Rustin G.J.S., Vergote I., Eisenhauer E. et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). Int J Gynecol Cancer. 2011;21:419–423. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182070f17.
8. Rose P.G., Tian C., Bookman M.A. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2010;117:324–329. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.040.
9. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. 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;30:2654–2663. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
10. Lindemann K., Gao B., Mapagu C. et al. Response rates to second-line platinum-based therapy in ovarian cancer patients challenge the clinical definition of platinum resistance. Gynecol Oncol. 2018;150:239–246. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.020.
11. Colombo N., Sessa C., du Bois A. et al. ESMO—ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019;30:672–705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Румянцев Алексей Александрович — *к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0003-4443-9974.*

Тюляндина Александра Сергеевна — *д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-6104-7473.*

Исраелян Эдгар Рудикович — *ординатор кафедры онкологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6666-549X.*

Федянин Михаил Юрьевич — *д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; научный консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 105203, Россия, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; ORCID iD 0000-0001-5615-7806.*

Гуторов Сергей Львович — *д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, ш. Каширское, д. 23; ORCID iD 0000-0001-5912-1155.*

Тюляндин Сергей Алексеевич — *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии*

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-9807-2229.
Контактная информация: *Румянцев Алексей Александрович, e-mail: alexeymma@gmail.com.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *15.03.2022.*
Поступила **после рецензирования** *07.04.2022.*
Принята в печать *04.05.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey A. Rumyantsev — *Dr. Sc. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4443-9974.*

Alexandra S. Tyulyandina — *Dr. Sc. (Med.), Head of Department of Chemotherapy No. 4 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; Professor, Oncology Department of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6104-7473.*

Edgar R. Israelyan — *Clinical Resident, Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6666-549X.*

Mikhail Yu. Fedyanin — *Dr. Sc. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 2 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; Head of the Chemotherapy Service, Moscow Clinical Research Center "Kommunarka"; 8, Sosensky stan, Sosenskoye village Kommunarka, Moscow, 108814, Russian Federation; Scientific Consultant, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5615-7806.*

Sergey L. Gutorov — *Dr. Sc. (Med.), Leading Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5912-1155.*

Sergey A. Tjulandin — *Dr. Sc. (Med.), Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy No. 2 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9807-2229.*

Contact information: *Alexey A. Rumyantsev, e-mail: alexeymma@gmail.com.*

Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *15.03.2022.*
Revised *07.04.2022.*
Accepted *04.05.2022.*