

Đánh giá kết quả điều trị của topotecan đơn chất trong ung thư biểu mô buồng trứng tái phát di căn đã kháng với platinum

Trịnh Lê Huy^{1*}, Nguyễn Thị Dung²

(1) Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội

(2) Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Hà Nội

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Topotecan là thuốc có hiệu quả trong điều trị ung thư buồng trứng đã kháng với Platinum, tuy nhiên chưa được nghiên cứu nhiều ở Việt Nam. Nghiên cứu được thực hiện nhằm giải quyết vấn đề này. **Đối tượng và phương pháp:** 32 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn tái phát di căn, đã thất bại với thuốc có platinum, được điều trị bằng Topotecan đơn chất tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện K, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 01/2016 đến 07/2019. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình là $58,6 \pm 7$ (43 – 72). 93,75% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt (ECOG = 0 hoặc 1). Phần lớn bệnh nhân đã được sử dụng từ 2 thuốc hóa chất trước khi điều trị Topotecan. 53,1% bệnh nhân đạt được lợi ích lâm sàng. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,1 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 11,8 tháng. Độc tính chủ yếu là độ 1 và độ 2, phần lớn là mệt mỏi khi truyền. **Kết luận:** Topotecan là một lựa chọn phù hợp đem lại lợi ích lâm sàng trong điều trị ung thư buồng trứng kháng platinum.

Từ khóa: Ung thư biểu mô buồng trứng, kháng platinum, topotecan.

Abstract

Evaluating the treatment outcomes of topotecan monotherapy in patients with recurrent, metastatic platinum-resistant epithelial ovarian cancer

Trinh Le Huy^{1*}, Nguyen Thi Dung²

(1) Department of Oncology, Hanoi Medical University, Hanoi

(2) Hanoi Oncology Hospital, Hanoi

Background: Topotecan monotherapy is an effective treatment in recurrent, metastatic platinum-resistant epithelial ovarian cancer, but this regimen has not been well studied in Vietnam. This study aimed to tackle this problem. **Methods:** Study of 32 ovarian cancer patients in recurrent or metastatic setting, progressed after platinum-based chemotherapy were treated with Topotecan at Hanoi Oncology Hospital, National Cancer Hospital and Hanoi Medical University Hospital between January 2016 and July 2019. **Results:** Mean age was 58.6 ± 7 (43 – 72). Most patients had been treated with more than one regimen. 51.3% of all patients gained clinical benefit. Median progression free survival was 6.1 months. Median overall survival was 11.8 months. Most toxicities was in grade 1 or 2 with the most common complaint was fatigue. **Conclusion:** Topotecan is a considerable option in platinum-resistant ovarian cancer with certain clinical benefits.

Keywords: recurrent, metastatic setting ovarian cancer, platinum resistance, topotecan.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các ung thư đường sinh dục nữ [1],[2]. Điều trị UTBT hiện nay vẫn chủ yếu là phẫu thuật và hóa trị. Sau hóa trị bước 1 với thuốc có nhóm Platinum, hầu hết các trường hợp đều sẽ tái phát với tỉ lệ tái phát chung cho các giai đoạn là 70% [3]. Nếu bệnh tiến triển ngay trong quá trình điều trị hoặc trong 6 tháng đầu tính từ thời điểm kết thúc điều trị với nhóm platinum (kháng platinum),

bệnh nhân (BN) sẽ được điều trị bằng thuốc khác không có Platinum. Các BN đã kháng với Platinum có tiên lượng xấu, thể trạng thường kém và không cho phép dùng các thuốc hóa trị phối hợp nhiều thuốc. Mục tiêu điều trị trong giai đoạn này chủ yếu là kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và giảm nhẹ triệu chứng bằng hóa chất đơn trị liệu. Topotecan là một trong những thuốc đã được nghiên cứu từ lâu, được sử dụng rộng rãi và có hiệu quả trên thế giới trong điều trị UTBT đã kháng

với Platinum [4,5]. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả cũng như độc tính của phác đồ này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: “*Đánh giá kết quả điều trị và độc tính của phác đồ Topotecan trong ung thư buồng trứng tái phát di căn đã kháng với Platinum*”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

32 bệnh nhân UTBMBT tái phát, di căn đã thất bại với phác đồ có platinum, được điều trị bằng Topotecan đơn chất tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện K Trung ương, và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 01/2016 đến 07/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán giai đoạn tái phát/di căn, đã từng điều trị và thất bại với phác đồ chứa nhóm platinum (cisplatin hoặc carboplatin) và không còn khả năng phẫu thuật.

- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của RECIST.

- Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 , chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường.

- Điều trị tối thiểu 3 đợt hóa chất.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.

- Bệnh nhân không theo hết liệu trình điều trị mà không phải do bệnh tiến triển.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu, theo dõi dọc.

Cỡ mẫu và chọn mẫu: lấy mẫu thuận tiện (tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trên được điều trị từ tháng 1/2016 đến tháng 7/2019 tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, bệnh viện K Trung ương, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội).

Các thông tin cần thu thập

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: tuổi, chỉ số toàn trạng, giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, thể mô bệnh học, số phác đồ hóa chất đã sử dụng trước nghiên cứu, vị trí tái phát.

- Đáp ứng đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc (RECIST- Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

- Lợi ích lâm sàng: gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định.

- Thời gian sống thêm: Ứng dụng phương pháp Kaplan-Meier để tính, bao gồm sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

- Tác dụng phụ của phác đồ, bao gồm: độc tính trên hệ huyết học, trên gan, thận, đường tiêu hóa và độc tính thần kinh.

Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 16.0.

Vấn đề y đức: nghiên cứu được thực hiện dưới sự cho phép của Ban giám đốc Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện K Trung Ương, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và được hội đồng thông qua đề cương Trường Đại Học Y Hà Nội chấp nhận.

3. KẾT QUẢ

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn tái phát, di căn

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

	Phân nhóm	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 40	0	0
	40 - 49	4	12,5
	50 - 59	11	34,5
	60 - 69	16	50
	≥ 70	1	3
Thang điểm toàn trạng	PS 0	12	37,5
	PS 1	18	56,25
	PS 2	2	6,25
Giai đoạn	I	0	0
	II	1	3
	III	25	78
	IV	6	19

Số phác đồ	Một phác đồ	5	15,5
	Hai phác đồ	20	62,5
	Ba phác đồ	7	22
Số lần phẫu thuật trước đó	Một lần	22	68,75
	Hai lần	10	31,25
Số vị trí tái phát, di căn trước điều trị Topotecan	1 vị trí	4	12,5
	2 vị trí	14	43,75
	≥3 vị trí	14	43,75
Vị trí tái phát	Hạch ổ bụng	18	56,25
	Tiểu khung	23	71,9
	Phúc mạc	20	62,5
	Gan	6	18,75
	Phổi	4	12,5
	Khác	2	6

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $58,6 \pm 7$ (43 – 72). Bệnh nhân trong nhóm tuổi 60- 69 chiếm tỉ lệ cao nhất, lên đến 50%. Nhìn chung phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số toàn trạng tốt (93,75% có ECOG = 0 hoặc 1). 97% bệnh nhân (n = 31) ở giai đoạn 3 hoặc 4 tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Phần lớn bệnh nhân đã được sử dụng từ 2 loại phác đồ hóa chất trước khi sử dụng Topotecan. Có tới 87,5% số bệnh nhân tái phát từ 2 vị trí trở lên. Trong đó, vị trí hay gặp nhất là tái phát tại tiểu khung và phúc mạc, chiếm tỷ lệ lần lượt là 71,9% và 62,5% .

3.2. Kết quả điều trị và một số tác dụng phụ của phác đồ

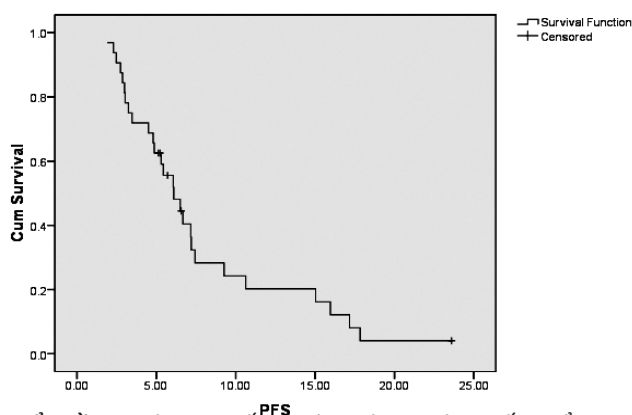
3.2.1. Kết quả điều trị

Bảng 2. Đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ và 6 chu kỳ

	Đáp ứng hoàn toàn (n)	Đáp ứng một phần (n)	Bệnh ổn định (n)	Bệnh tiến triển (n)
Sau 3 chu kỳ (n=32)	0% (0)	56,2% (17)	9,4% (4)	34,4% (11)
Sau 6 chu kỳ (n=20)	5% (1)	30% (6)	50% (10)	15% (3)

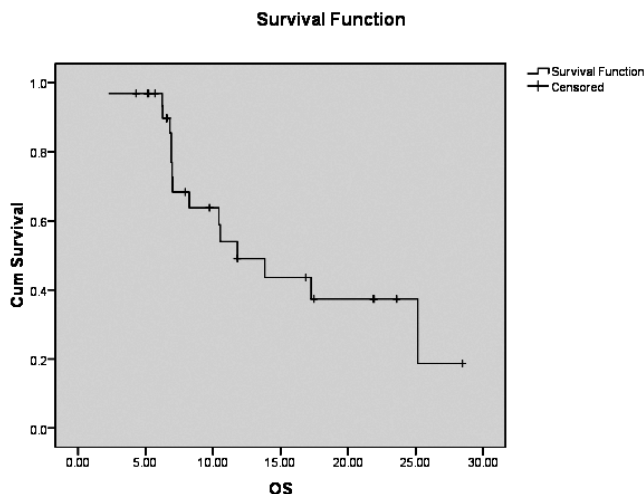
Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 3 chu kỳ, có 17 bệnh nhân có đáp ứng (56,2%) và 12 BN dừng điều trị (11 BN tiến triển chiếm và 1 BN bệnh giữ nguyên nhưng bệnh nhân thấy mệt mỏi sau khi đã trải qua quá nhiều liệu trình điều trị từ trước đến nay). 20 bệnh nhân còn lại tiếp tục điều trị đến 6 chu kỳ. Sau 6 chu kỳ, có 01 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 06 bệnh nhân đáp ứng một phần. Tỉ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 21,9%. Lợi ích lâm sàng đạt được trên 17 bệnh nhân (53,1%).

Survival Function



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Tại thời điểm đóng nghiên cứu, có 27 bệnh nhân đã tiến triển sau khi điều trị, chiếm tỷ lệ 84,4%, 5 bệnh nhân trong giai đoạn bệnh không tiến triển, chiếm 15,6%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 6,1 tháng, khoảng tin cậy CI 95% [4,3 – 7,8]. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài nhất theo dõi được trong nghiên cứu là 23 tháng; ngắn nhất là 1,9 tháng.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Tại thời điểm đóng nghiên cứu cũng ghi nhận được 17 bệnh nhân đã tử vong, chiếm tỷ lệ 53%, 15 bệnh nhân còn sống, chiếm 47%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 11,8 tháng, khoảng tin cậy CI 95% [7,2 – 16,4]. Thời gian sống thêm toàn bộ dài nhất theo dõi được trong nghiên cứu là 28,5 tháng; ngắn nhất là 2,9 tháng.

3.2.2. Một số tác dụng phụ của phác đồ

Bảng 3. Độc tính của phác đồ trên hệ huyết học và trên gan, thận

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm tiểu cầu	28	87,5	2	6,25	2	6,25	0	0	0	0
Giảm bạch cầu	17	53	9	28,3	4	12,5	1	3,1	1	3,1
Giảm bạch cầu hạt	18	56,25	7	21,9	2	6,25	5	15,6	0	0
Giảm huyết sắc tố	8	25	12	37,5	12	37,5	0	0	0	0
Ure	31	96,9	1	3,1	0	0	0	0	0	0
Creatinin	31	96,9	1	3,1	0	0	0	0	0	0
AST	30	93,8	2	6,2	0	0	0	0	0	0
ALT	31	96,9	1	3,1	0	0	0	0	0	0
Bilirubin	31	96,9	1	3,1	0	0	0	0	0	0

Tỷ lệ bệnh nhân giảm huyết sắc tố là 75%, chỉ gặp giảm ở độ 1 và 2. Hạ bạch cầu chủ yếu là độ 1, chiếm 21,9%. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3 khá cao, chiếm 15,6%, không có bệnh nhân nào hạ độ 4. Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu chỉ gặp ở độ 1 và 2 với tỷ lệ thấp (6,25%). Độc tính trên thận có 1 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 3,1% ở độ 1, không có bệnh nhân gặp độc tính độ 2,3,4. Độc tính trên gan có 2 bệnh nhân tăng AST độ 1 chiếm 6,2%, 1 bệnh nhân tăng ALT độ 1, chiếm 3,1%. Không có bệnh nhân tăng độ 2,3,4. Tăng Bilirubin cũng chỉ xảy ra trên 1 bệnh nhân và cũng ở độ 1.

Hầu hết độc tính của thuốc ngoài hệ tạo huyết và chuyển hóa đều ở mức độ nhẹ, trong đó chủ yếu gặp ở độ 1, một tỷ lệ nhỏ gặp độc tính độ 2. Số bệnh nhân mệt mỏi khi sử dụng thuốc khá cao, độ 1 chiếm tới 62,5%, độ 2 là 6,25%. Tuy nhiên không gặp ở độ 3 và 4. Buồn nôn chiếm tỷ lệ 41%, tất cả trường hợp đều ở độ 1 hoặc độ 2. Rối loạn tiêu hóa gặp cả tiêu chảy và táo bón. Tiêu chảy gặp 15,6% ở độ 1. Táo bón gặp tỷ lệ cao hơn chiếm 34,4% ở độ 1. Viêm thần kinh ngoại vi gặp tỷ lệ thấp (9,4%) với biểu hiện dị cảm, tê bì đầu chi mức độ nhẹ.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN được sử dụng Topotecan khi đã thất bại với các phác đồ có nhóm Platinum trước đó. Kết quả cho thấy, số BN được sử dụng 01 phác đồ là 15,5%, 02 phác đồ là 62,5%, 03 phác đồ là 22%. Theo nghiên cứu của Vũ Văn Vũ, số BN được sử dụng 01 phác đồ là 32,7%, 2 phác đồ là 45,5%, 3 phác đồ là 21,8% [6]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Sang, số BN được sử dụng 01 phác đồ là 18,5%, trên 2 phác đồ là 81,5% [7]. Như vậy phần lớn số BN trong nghiên cứu đã được sử dụng trên 2 phác đồ hóa chất trước đó. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả khác trong nước.

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,1 tháng cao hơn so với nghiên cứu của Jalid Sehouli là 3,7 tháng và của Bokkel là 5,7 tháng [8], [9]. Mục đích điều trị của bệnh nhân UTBT giai đoạn tái phát di căn đã kháng Platinum là kéo dài cuộc sống, nâng cao hoặc duy trì chất lượng cuộc sống và làm chậm lại sự tiến triển của bệnh. Đối với bệnh nhân ở giai đoạn này thì sống thêm bệnh không tiến triển có ý nghĩa hơn cả. Chỉ số này đánh giá được hiệu quả của một phương pháp điều trị và chất lượng cuộc sống người bệnh. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của chúng tôi cao hơn so với các tác giả trên có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn và số bệnh nhân bệnh ổn định khá cao (31,25%).

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trong nghiên cứu của chúng tôi là 11,8 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ dài nhất theo dõi được trong nghiên cứu là 28,5 tháng; ngắn nhất là 2,9 tháng. Một số nghiên cứu của tác giả nước ngoài khi sử dụng đơn chất như Gemcitabin, Lipodox cùng trên đối tượng bệnh nhân UTBT đã kháng Platinum cho kết quả cũng gần tương đương. Thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của Alan Gordon và Jalid Sehouli khi sử dụng Topotecan lần lượt là 41,3 tuần và 9,6 tháng [8], [10].

Về độc tính trên hệ huyết học, theo nghiên cứu của Bokkel trên 112 bệnh nhân sử dụng Topotecan thì tỷ lệ hạ bạch cầu chung là 50,9%, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 4 lên đến 35%. Tuy nhiên đây là những độc tính không tích lũy, có hồi phục và có thể kiểm soát [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ bạch cầu và bạch cầu hạt khá thấp và chủ yếu là độ 1, 2. Hạ bạch cầu hạt cũng chủ yếu là độ 1 và 2, không có bệnh nhân nào hạ độ 4. Như vậy tỷ lệ hạ bạch cầu trong

nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn khá nhiều so với nghiên cứu của Bokkel. Có thể do đã được khuyến cáo và lần đầu sử dụng tại Việt Nam nên hầu hết bệnh nhân được dùng thuốc dự phòng giảm bạch cầu sau mỗi chu kỳ hóa trị. Giảm huyết sắc tố trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ gặp ở độ 1 và độ 2, không có bệnh nhân giảm độ 3, 4. Tuy nhiên giảm huyết sắc tố không phải chỉ do tác dụng phụ của hóa chất mà còn do ở giai đoạn tái phát di căn, sức khỏe bệnh nhân đã giảm sút qua nhiều lần hóa trị. Bệnh nhân ăn uống kém thì độc tính giảm huyết sắc tố càng dễ gặp. Điều này cũng đặt ra vấn đề chăm sóc dinh dưỡng cho bệnh nhân điều trị hóa chất là hết sức cần thiết.

Về độc tính trên gan, thận, do đặc tính của thuốc là chuyển hóa qua gan và thải trừ qua thận, cũng như đây là nhóm bệnh nhân đã được sử dụng nhiều loại hóa chất trước đó nên chúng tôi quan tâm nghiên cứu vấn đề này. Tuy nhiên độc tính trên gan, thận nói chung ít gặp và chỉ ở mức độ nhẹ 1,2 (2 trường hợp). Không có trường hợp nào ở mức độ 3,4 làm ảnh hưởng đến bệnh nhân hoặc phải ngưng điều trị. Trong nghiên cứu, bệnh nhân biểu hiện mệt mỏi là tình trạng hay gặp nhất. Điều này ngoài do tác dụng của thuốc, còn có thể do bệnh nhân phải truyền hóa chất trong 5 ngày liên tục, làm mức độ mệt mỏi gia tăng. Tiếp theo là buồn nôn cũng là tác dụng phụ hay gặp khi truyền hóa chất. Trong nghiên cứu của chúng tôi 25% bệnh nhân buồn nôn độ 1 và 16% ở độ 2. Tuy nhiên độc tính này không gây ảnh hưởng nhiều đến sự tuân thủ điều trị do tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được sử dụng thuốc chống nôn trước và trong quá trình truyền hóa chất.

5. KẾT LUẬN

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $58,6 \pm 7$ (43 – 72). Bệnh nhân trong nhóm tuổi 60- 69 chiếm tỷ lệ cao nhất. 97% bệnh nhân (n = 31) ở giai đoạn 3 hoặc 4 tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Phần lớn bệnh nhân đã được sử dụng từ 2 loại phác đồ hóa chất trước khi sử dụng Topotecan. Tỷ lệ đáp ứng sau 6 chu kỳ là 21,9%. Trên một nửa số bệnh nhân (17/32) đạt được lợi ích lâm sàng khi điều trị với Topotecan. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt được khả quan (6,1 tháng). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ đáng khích lệ (11,8 tháng), trong khi độc tính nhìn chung nhẹ và khắc phục được, chủ yếu là mệt mỏi khi truyền. Vì vậy, Topotecan là một lựa chọn phù hợp trong điều trị ung thư buồng trứng kháng platinum.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., et al. (2010). GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. *Lyon Fr Int Agency Res Cancer*, 2010, 29.
2. Atlanta G. (2014). American Cancer Society. *Cancer Facts Fig 2014*.
3. Giornelli, G. H. (2016). Management of relapsed ovarian cancer: a review. *Springerplus*, 5(1), 1197.
4. Abushahin, F., Singh, D. K., Lurain, J. R., Grendys, E. C., Rademaker, A. W., & Schink, J. C. (2008). Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 108(1), 53-57.
5. Swisher, E. M., Mutch, D. G., Rader, J. S., Elbendary, A., & Herzog, T. J. (1997). Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 66(3), 480-486.
6. Vũ Văn Vũ, (2012). Hóa trị bước sau ung thư buồng trứng tiến xa bằng Doxorubicin bọc Lipoxom Pegynat hóa. *Tạp chí ung thư học Việt Nam số 4-2012*, tr 405- 413.
7. Nguyễn Thị Sang, Bùi Diệu, (2012). *Đánh giá đáp ứng và tính an toàn của hóa trị Pegylated Liposomal Doxorubicin trên bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát di căn*. *Tạp chí ung thư học Việt Nam số 2-2012*, tr 218- 223.
8. Jalid Sehouli, Dirk Stengel, Philipp Harter, et al (2010): *Topotecan weekly versus Conventional 5- day schedule in patients with Platinum – resistant ovarian cancer: A randomized multicenter pha II trial of the north-Eastern German society of gynecological oncology ovarian cancer stady group*. *J Clin Oncol* 29:242-248
9. ten Bokkel Huinink, W., Gore, M., Carmichael, J., Gordon, A., Malfetano, J., Hudson, I.,... & Bolis, G. (1997). Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 15(6), 2183-2193.
10. Gordon A.N., Granai C., Rose P.G., et al. (2000). Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 18(17), 3093–3100.