УДК 618.11:618.11-006.6-089:616-006.04:615.28

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Меньшенина А.П.[1], Моисеенко Т.И.[1], Вереникина Е.В.[1], Арджа А.Ю.[1], Адамян М.Л.[1], Якубова Д.Ю.[1]

[1]*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru*

Рак яичников – хроническое, фатальное, практически неизлечимое заболевание, не имеющее специфической клинической картины. В статье рассмотрены этапы формирования современного «золотого стандарта» лечения рака яичников, приведены клинические исследования, сравнивающие общую и безрецидивную выживаемость, а также побочные эффекты цисплатина и карбоплатина. Прослежены этапы внедрения паклитаксела в рутинную практику современного онколога, начиная с рецидивирующего эпителиального рака яичников и до современных стандартов лечения, в которых паклитаксел занимает центральное место в химиотерапии первичных эпителиальных злокачественных новообразований яичников. Проведен сравнительный анализ побочных эффектов паклитаксела и доцетаксела. Однако стандарты лечения, даже «золотые», в 80% случаев не предотвращают рецидив болезни, что настоятельно требует дополнительных мишеней для противоопухолевого воздействия. К таким препаратам, уже внедренным в клинические стандарты, относятся бевацизумаб и олапариб. Несмотря на достижения в лечении рака яичников, поиски и разработки эффективных схем лечения остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения. Успехи в достижении большего времени без прогрессирования заболевания нивелируются отсутствием достижений в увеличении общей продолжительности жизни больных, частотой и выраженностью побочных эффектов.

Ключевые слова: рак яичников, первичный, рецидивирующий, стандартные схемы химиотерапии

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF STANDARD CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR PRIMARY AND RECURRENT OVARIAN CANCER

Menshenina A.P.[1], Moiseenko T.I.[1], Verenikina E.V.[1], Ardja A.Y.[1], Adamyan M.L.[1], Yakubova D.Y.[1]

[1]*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru*

Ovarian cancer is a chronic, fatal, practically untreatable disease, without a specific clinical picture. The article describes the stages of the formation of a modern «gold standard» for the treatment of ovarian cancer, provides clinical studies comparing general and disease-free survival, as well as side effects of cisplatin and carboplatin. The stages of the introduction of paclitaxel into the routine practice of a modern oncologist are traced, starting with recurrent ovarian epithelial cancer, to modern treatment standards in which paclitaxel is central to the chemotherapy of primary epithelial malignant ovarian tumors. A comparative analysis of the side effects of paclitaxel and docetaxel was performed. However, treatment standards, even «gold», do not prevent disease recurrence in 80% of cases, which urgently requires additional targets for antitumor effects. Such drugs that are already embedded in clinical standards include bevacizumab and olaparib. Despite advances in the treatment of ovarian cancer, the search and development of effective treatment regimens remain relevant and require further study. Success in achieving more time without disease progression is leveled by the lack of progress in increasing the overall life expectancy of patients, the frequency and severity of side effects.

Keywords: ovarian cancer, primary, recurrent, standard chemotherapy regimens

Рак яичников – хроническое, фатальное, практически неизлечимое заболевание – большая проблема современной онкологии. Диагностика злокачественных новообразований яичников на ранних стадиях онкологического процесса затруднительна, в настоящий момент не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить заболевание на начальных этапах развития.

Малосимптомное течение болезни, возможно, объясняется тем, что прогрессирование

рака яичников происходит в основном путем диссеминации по париетальной и висцеральной брюшине. У 2/3 пациенток болезнь диагностируется на III–IV стадии заболевания, когда процесс распространяется за пределы малого таза, с вовлечением органов брюшной полости, отмечаются массивное поражение брюшины, асцит, опухолевый плеврит, гематогенные метастазы в печени, легких и костях [1]. Предлагаемые диагностические программы, включая лучевые способы диагностики и определения уровня онкомаркеров для выявления злокачественных новообразований яичников, не отвечают требованиям ВОЗ к скринингу в онкологии [2].

При эпителиальном раке яичников обладают противоопухолевой активностью около двух десятков химиопрепаратов. Однако лечение согласно существующим стандартам основывается на двух постулатах: основой терапии являются препараты платины, при этом цисплатин и карбоплатин в составе полихимиотерапии равноэффективны [3].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность химиопрепаратов, используемых в лечении первичного и рецидивирующего рака яичников. Проследить этапы эволюции современного стандарта лечения эпителиальных злокачественных новообразований яичников.

Как же формировался существующий на сегодняшний день «золотой стандарт» лечения рака яичников? Переворот в лечении рака яичников принадлежит цисплатину. Химиотерапия по схеме: цисплатин, доксорубицин и циклофосфан – стала стандартной с 1980-х гг., позволив увеличить продолжительность жизни больных с 14 до 24 месяцев (по сравнению с ранее применяемыми мелфаланом, тиофосфамидом, хлорамбуцилом) [4]. Платиновая полихимиотерапия в лечении распространенных форм рака яичников после оптимальных циторедуктивных операций позволила повысить 5-летнюю выживаемость лишь на 6% [5].

Появление таксанов (в первую очередь паклитаксела) радикально изменило взгляд на тактику лечения больных эпителиальным раком яичников. С 1989 по 1994 гг. паклитаксел входил во вторую линию ПХТ, так как препарат давал высокую частоту объективных ответов у платинорезистентных больных [6]. В рандомизированном евро-канадском исследовании фазы III сравнивали 2 дозы паклитаксела (135 и 175 мг/м^2) и два режима введения: 3-часовую и 24-часовую инфузию [6, 7]. Выявлено, что время до прогрессирования болезни оказалось достоверно большим при дозе 175 мг/м^2 в режиме трехчасовой инфузии (19 недель против 14 недель в других группах). При этом отмечено, что 24-часовые инфузии ассоциировались с более выраженной нейтропенией (74% против 17%). Таком образом, применение в виде трехчасовой инфузии в дозе 175 мг/м^2 паклитаксела один раз в три недели было признано оптимальным при раке яичников. Учитывая тот факт, что препарат

инактивируется большей частью в печени, доза паклитаксела должна быть снижена при нарушениях функции печени до 135 мг/м^2. При почечной недостаточности снижения дозы не требуется ввиду низкой нефротоксичности.

С 1992–1998 гг. начался следующий этап клинических исследований по изучению паклитаксела в терапии 1-й линии у пациенток с диссеминированным раком яичников. In vitro было установлено, что очень большое значение имеет последовательность введения химиопрепаратов: паклитаксел должен быть введен до производных платины [8]. Дело в том, что препараты платины увеличивают число клеток в S-фазе клеточного цикла, в то время как паклитаксел, действующий в G2/M фазе, оказывается неэффективным [9]. Кроме того, цисплатин, введенный перед паклитакселом, за счет уменьшения его плазменного клиренса значительно увеличивает токсичность последнего [6, 10]. В рандомизированном исследовании GOG-111 продемонстрировано значительное преимущество схемы TP по сравнению с режимом CP: медиана выживаемости составила 38 месяцев по сравнению с 24 месяцами [11]. В исследовании OV-10 получены аналогичные результаты. В итоге режим TP стал широко внедряться в повседневную клиническую практику онкологов.

В 1998–1999 гг. проанализирована возможность замещения цисплатина на карбоплатин ввиду нефро-, ото- и нейротоксичности цисплатина [6]. В то же время пути и способы введения цисплатина и таксанов в организм больных распространенным раком яичников имеют существенные различия. Наилучшие результаты по времени до прогрессирования заболевания оказались у больных с внутрибрюшинным введением цисплатина в сочетании с системной химиотерапией паклитакселом каждые 3 недели, до 6 курсов [4]. Стандарты лечения, даже «золотые», в 80% случаев не спасают больных распространенным раком яичников от рецидива заболевания, что настоятельно требует поисков дополнительных к химиотерапии способов воздействия на конкретные молекулярно-биологические механизмы в опухолевой клетке. В настоящее время мишенью для таргетного воздействия определен процесс ангиогенеза. Рандомизированные исследования по сравнению режимов «паклитаксел + цисплатин» и «паклитаксел + карбоплатин» продемонстрировали равную эффективность по непосредственным и отдаленным результатам на фоне гораздо более высокой токсичности комбинации с цисплатином.

При сравнении эффективности паклитаксела и доцетаксела (2004 г.) различий в выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, частоты объективных ответов не выявлено [6], при этом доцетаксел показал достоверно более высокую частоту нейтропении 3–4-й степени. Паклитаксел ассоциировался с более частым развитием нейропатии 2–4-й степени [6].

Ожидаемых результатов не дали исследования трехкомпонентных и последовательных режимов химиотерапии рака яичников, так же как и попытки улучшить результаты лечения за счет увеличения общего числа курсов [6].

Итак, комбинация карбоплатина в дозе (AUC 5–7) и паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 один раз в три недели общим количеством 6 (8) циклов была признана «золотым стандартом» первой линии химиотерапии эпителиального рака яичников [6].

Платформой для интеграции бевацизумаба в режимы лечения рака яичников стали исследования III фазы GOG 218 (2010 г.), которые сравнивали три варианта лечения: стандартная ХТ (паклитаксел + карбоплатин), стандартная ХТ + бевацизумаб на протяжении 6 курсов ПХТ, стандартная ХТ с бевацизумабом на протяжении 15 месяцев либо до прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования процесса составила 10,3 месяца, 11,2 месяца, 14,1 месяца соответственно, однако это не влияло на общую выживаемость больных [12].

По результатам анализа ICON 7 было показано, что при подключении бевацизумаба на фоне химиотерапии и потом в качестве поддерживающей терапии в течение года можно увеличить медиану продолжительности жизни на 9,5 месяцев у нерезектабельных больных, а также больных с III–IV стадиями после неоптимальных циторедуктивных операций [13].

Безопасность добавления бевацизумаба к еженедельным введениям паклитаксела оценили в представленном на ASCO 2012 г. однорукавном исследовании OCTAVIA. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени была нейтропения (60%), анемия (8%), тромбоцитопения (7%).

Побочные эффекты бевацизумаба связаны с прямым нарушением взаимодействия рецептора и лиганда сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR/VEGF). Так, артериальная гипертензия отмечена в 4,2%, тромбозы – в 6,3%, кровотечения из слизистых и опухоли, так же как и перфорация желудочно-кишечного тракта, – в 0,5% случаев. Примечателен тот факт, что, несмотря на низкий уровень перфорации на фоне лечения (не более 4% по данным разных исследователей), этот показатель за счет развивающихся осложнений может увеличить общую летальность больных до 21,7%, снижая общий эффект от применяемого лечения. Продолжительность гипертензии определяется временем подавления VEGF, а влияние бевацизумаба на уровень артериального давления является дозозависимым. Сочетание ингибитора VEGF и химиотерапии (проанализированы результаты у 1745 пациенток) приводит к двукратному увеличению риска тромбозов по сравнению только с химиотерапией без включения бевацизумаба. Показанием для отмены таргетных препаратов являются клинические проявления тромбоза [14]. Помимо этого, в преклинических исследованиях показано дозозависимое нарушение заживления ран на фоне

терапии бевацизумабом за счет нарушения неоваскуляризации и развития гипоксии. В связи с этим бевацизумаб не рекомендован в качестве неоадъювантного препарата в лечении рака яичников.

Прежде чем говорить о химиотерапии, применяемой при лечении рецидивов рака яичников, необходимо сказать, что данное заболевание, в отличие от других солидных опухолей, имеет ряд особенностей: исходное выявление распространенных стадий в 2/3 случаев; высокую чувствительность к цитостатикам; чрезвычайную склонность к возникновению рецидивов (практически 100%). В связи с этим не так важно, какая по счету линия химиотерапии назначена больной. Более существенным будет разделить рецидивы рака яичников на 2 подгруппы: платиночувствительные и платинорезистентные рецидивы. Такая градация обусловлена временем возникновения рецидива и, как следствие, потенциальным ответом на препараты платины. Как известно, платинорезистентным называется рецидив, зарегистрированный в течение первых шести месяцев после завершения первой линии химиотерапии. Наиболее неблагодарными и тяжелыми в лечении являются так называемые платинорефрактерные рецидивы, когда на фоне терапии первой линии наступает возврат болезни. Благоприятными в прогностическом отношении считаются платиночувствительные рецидивы, где интервал между окончанием предыдущей линии химиотерапии и возвратом заболевания составляет 6 месяцев и более.

Тем не менее лечение любого рецидива является паллиативным и направлено на устранение симптомов заболевания и улучшение качества жизни больных. Положительно зарекомендовали себя следующие схемы, используемые для лечения платиночувствительных рецидивов: гемцитабин + карбоплатин (отличается высокой гематологической токсичностью, в связи с чем далеко не всегда удается ввести гемцитабин в 15-й день), карбоплатин + пегилированный липосомальный доксорубицин (на первый план выходит кожная токсичность – ладонно-подошвенный синдром), цисплатин + пероральный этопозид (лейкопения, тромбоцитопения). Во всех исследованиях показано достоверно значимое увеличение времени до прогрессирования заболевания на фоне отсутствия достоверных различий в общей продолжительности жизни [4, 15]. Выбор схемы лечения во второй линии зависит от переносимости, удобства введения и токсичности цитостатиков, и, как ни банально это звучит, наличия лекарственного препарата в лечебном учреждении. Если интервал между завершением первой линии химиотерапии и возникновением рецидива составил более 1 года, можно вернуться к схеме карбоплатин – паклитаксел (исследование AGO-OVAR).

При платинорезистентных интервалах ожидаемая продолжительность жизни (при учете назначения второй линии химиотерапии) в среднем менее года. Применяют

паклитаксел в монорежиме и в комбинации с эпирубицином, топотеканом, трабектидином, пегилированным липосомальным доксорубицином [4]. Важно отметить, что комбинированная терапия в этих случаях не приводит к улучшению отдаленных результатов, при этом значимо увеличивается выраженность токсических реакций. Большинство из перечисленных цитостатиков имеют примерно одинаковую эффективность. В результате стандартом лечения платинорезистентного рака является монохимиотерапия неплатиновым агентом. В исследовании AURELIA показано, что добавление бевацизумаба к монотерапии паклитакселом (еженедельное введение), топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином значимо увеличивает медиану времени до прогрессирования от 3,4 месяца до 6,7 месяца [16]. Анализируя полученные данные, исследователи пришли к выводу, что бевацизумаб – эффективный препарат как при рецидивах заболевания, так и в первой линии лечения [17, 18]. При лечении рецидивов заболевания бевацизумаб достоверно увеличивает как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость больных [19]. В первой линии лечения бевацизумаб увеличивает выживаемость без прогрессирования, не оказывая существенного влияния на общую выживаемость.

Согласно клиническим рекомендациям от 2018 г. применение бевацизумаба рекомендовано при лечении первичного рака яичников, а также при рецидивах в дозе 7,5 или 15 мг/кг с интервалом в три недели, в течение 18–22 курсов (или до прогрессирования, но только в том случае, если оно не наступит раньше), начиная с 1-го или 2-го курса химиотерапии [20].

При рецидивах после окончания второй или третьей линии химиотерапии применять бевацизумаб следует до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности.

Из перспективных агентов направленного действия необходимо отметить уже включенный в рекомендации олапариб (PARP-ингибитор). Этот препарат наиболее эффективен у больных с наследственными мутациями генов BRCA1/2. По данным исследований III фазы SOLO2/ENGOT-Ov21 поддерживающая терапия олапарибом достоверно (более чем в 3 раза) увеличила время без прогрессирования [21]. Важно отметить удобство применения препарата – пероральная форма и амбулаторное применение позволяют пациентке вести обычный образ жизни без ограничений, накладываемых регулярными госпитализациями. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются анемия, астения или усталость, нейтропения 3-й и 4-й степени. У 2% больных зарегистрирована кишечная непроходимость. Олапариб одобрен для клинического применения и рекомендован при серозной аденокарциноме высокой степени злокачественности, наличии герминальной или соматической мутации BRCA, при

платиночувствительных рецидивах [22].

Заключение. Подводя итог, можно сделать вывод, что поиски и разработки эффективных схем лечения как первичного, так и рецидивирующего рака яичников остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения. Успехи в достижении большего времени без прогрессирования заболевания с применением таргетных препаратов нивелируются отсутствием увеличения общей продолжительности жизни больных и частотой и выраженностью побочных эффектов. Согласно клиническим рекомендациям в случае неэффективности двух режимов химиотерапии дальнейшее проведение химиотерапии сомнительно ввиду прогнозируемой низкой эффективности. В данном случае рекомендованы либо симптоматическая терапия, либо включение в клинические исследования.

Вспоминая слова одного из основателей отечественной терапевтической школы Матвея Яковлевича Мудрова: «Не стоит лечить болезни по одному только ее имени, а должно лечить самого больного, его состав, его организм, его силы», необходимо помнить о том, что стандарты не всегда работают, а в персонифицированном подходе к лечению в каждом конкретном случае есть будущее медицины.

Список литературы

1. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Арджа А.Ю., Вереникина Е.В., Никитина В.П., Кравцова О.Е., Бондаренко Е.С., Золотарёва Е.И. Неоадъювантная химиоиммунотерапия неоперабельных форм рака яичников // Казанский медицинский журнал. 2018. № 1. Т. 99. С. 10-16. DOI: 10.17816/KMJ2018-010.
2. Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Исакова Ф.С. Содержание Са-125 и Не-4 в крови при опухолях яичников // Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека: сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 09-10 октября 2015 г.). СПб.: Типография «Береста», 2015. С. 203-206.
3. Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III-IV стадии // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2014. № 1. С. 98-102.
4. Тюляндина А.С. Лекарственное лечение рака яичников // Практическая онкология. 2014. Т. 15. № 4. С. 168-175.
5. Бесова Н.С., Хохлова С.В. Принципы лечения распространенного рака яичников // Вместе против рака. 2006. № 1. С.23-34.

6. Артамонова Е.В., Манзюк Л.В., Паниченко И.В. Эволюция химиотерапии первичного рака яичников по данным клинических исследований паклитаксела // Онкогинекология. 2012. № 3. С. 22-32.

7. Eisenhauer E.A., Ten Bokkel Huinink W.W., Swenerton K.D., Gianni L., Myles J., Van Der Burg M.E.L., Kerr I., Vermorken J.B., Buser K., Colombo N., Bacon M., Santabárbara P., Onetto N., Winograd B., Canetta R. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. Journal of Clininical Oncology. 1994. vol. 12.no. 12. P. 2654-2666.

8. Liebmann J.E., Fisher J., Teague D., Cook J.A. Sequence dependence of paclitaxel (Taxol) combined with cisplatin or alkylators in human cancer cells. Oncology Research. 1994. vol. 6. P. 25-31.

9. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В., Тарасов В.А., Кит О.И., Матишов Д.Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика // Фундаментальные исследования. 2013. № 7-3. С. 504-510.

10. Monsarrat B., Alvinerie P., Wright M, Dubois J., Guéritte-Voegelein F., Guénard D., Donehower R.C., Rowinsky E.K. Hepatic metabolism and biliary excretion of Taxol in rats and humans. Journal of the National Cancer Institute. Monographs. 1993. P. 39-46.

11. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kucera P.R., Partridge E.E., Look K.Y., Clarke-Pearson D.L., Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with III and IV ovarian cancer. The New England journal of medicine. 1996. vol. 334. P. 1-6.

12. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., Walker J.L., Homesley H.D. , Fowler J., Monk B.J., Greer B.E., Boente M., Liang S.X. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology. 2010. vol. 285s (Supl; abstract LBA1).

13. Gonzales-Martin A. Safety of front-line bevacizumab (BEV) combined with weekly paclitaxel (wPAC) and q3w carboplatin (C) for ovarian cancer (OC): Results from OCTAVIA . Journal of Clinical Oncology. 2012. vol. 30. no. 15. Abstract 5017.

14. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Профессиональное общество онкологов –химиотерапевтов RUSSCO. Официальная газета общества. 2012. № 9. С. 3-4.

15. Pfisterer J., Plante M., Vergote I. du Bois A., Hirte H., Lacave A.J., Wagner U., Stähle A., Stuart G., Kimmig R., Olbricht S., Le T., Emerich J., Kuhn W., Bentley J., Jackisch C., Lück H.J., Rochon J., ZimmermannA.H., Eisenhauer E. Gemcitabine plus carboplatin compared with

carboplatin in patients with platinumsensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGOOVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. Journal of Clinical Oncology. 2006. vol. 24. no. 29. P. 4699-4707.

16. Pujade -Lauraine E., Hilpert F., Weber B., Reuss A., Poveda A., Kristensen G., Sorio R., Vergote I., Witteveen P., Bamias A., Pereira D., Wimberger P., Oaknin A., Mirza M. R., Follana P., Bollag D., Ray-Coquard I. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open Label Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2014. vol. 32. no.13. P. 1302-1308.

17. Румянцев А.А. Современные аспекты лечения BRCA-ассоциированного рака яичников // Фарматека. 2018. № 12. С. 7-13.

18. Чернопятова И.А., Парсаданян А.М. Таргетная терапия бевацизумабом при платинорезистентном раке яичников // Научно-практический журнал «Аспирант». 2016. № 1. С. 34-36.

19. Хохлова С.В. Роль бевацизумаба в лечении рака яичников // Онкогинекология. 2012. № 3. С. 33-45.

20. Давыдов М.И., Петровский А.В. Онкология. Клинические рекомендации. 2-е издание, исправленное и дополненное. М: Практическая онкология, 2018. 976 с.

21. Pujade-Lauraine E., Lederman J.A, Selle F., Gebski V., Penson R.T., Oza A.M., Korach J., Huzarski T., Poveda A., Pignata S., Friedlander M., Colombo N., Harter P., Fujiwara K., Ray-Coquard I., Banerjee S., Liu J., Lowe E.S, Bloomfield R., Pautier P. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2mutation(SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017. vol. 18. no. 9. P. 1274-1284.

22. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Снеговой А.В., Аксарин А.А., Анциферова Т.А., Белоногов А.В., Билан Е.В., Биленко С.Н., Варвус И.М., Горковенко Е.А., Еникеев Р.Ф., Ермолаева А.М., Крамская Л.В., Кононенко И.Б., Печеный А.П., Сафина С.З., Чуприянова Т.В., Чухуа Г.Г., Шемякина А.И., Шикина Е.В. Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток // Современная онкология. 2018. № 3. С. 19-25.