



Оригинальное исследование
УДК 618.11-616-006.04:615.277.3
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-6>

ОЦЕНКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Артём Олегович Козлов¹, Наталья Владимировна Симонова^{2✉}, Юлия Владимировна Григорьева³,
Михаил Анатольевич Штарберг⁴

¹⁻⁴Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

¹kozlovartem1994@inbox.ru

^{2✉}simonova.agma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>

³gr-ul@mail.ru

⁴<https://orcid.org/0000-0002-4656-638X>

Аннотация. На базе Амурского областного онкологического диспансера (Благовещенск) под наблюдением находилось 36 пациенток с раком яичников III стадии, у которых оценивали частоту и выраженность побочных эффектов и осложнений химиотерапии с использованием препаратов платины (цисплатин, карбоплатин). До лечения и на 5-й день терапии определяли гематологические и биохимические параметры, продукты перекисного окисления липидов и компоненты антиоксидантной системы в плазме крови пациенток. Введение больным раком яичников препаратов платины приводит к снижению количества лейкоцитов (на 28 %), тромбоцитов (на 24 %), относительного (на 60 %) и абсолютного (на 85 %) содержания моноцитов, абсолютного содержания лимфоцитов (на 31 %), тромбокрит (на 21 %) на фоне увеличения аланинаминотрансферазы (в 3,1 раза), аспаратаминотрансферазы (в 1,6 раза) и щелочной фосфатазы (на 68 %) относительно аналогичных показателей у пациенток до лечения. В этих условиях наблюдается накопление продуктов липопероксидации (на 19-23 %) и снижение активности некоторых компонентов антиоксидантной системы (на 22-29 %) в плазме крови больных раком яичников. Побочные эффекты платиносодержащей химиотерапии развиваются в сроки от одной недели (диспепсический синдром) до полутора месяцев (тромбоцитопения) от начала химиотерапии, при этом тяжелые осложнения в виде гепато-, нефро- и нейротоксичности у пациенток с раком яичников регистрируются через 6, 12 и 12 месяцев соответственно. Это обосновывает назначение соответствующих фармакокорректоров (гепатопротекторов, антиоксидантов, противорвотных средств и т. д.) с целью нивелирования побочных эффектов препаратов платины при условии полного или частичного ответа опухоли на терапию или отсутствия прогрессирования онкопроцесса.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, препараты платины, побочные эффекты, гематологические параметры, печеночные трансаминазы, антиоксидантный статус, пациенты

Для цитирования: Оценка побочных эффектов платиносодержащей химиотерапии рака яичников / А.О. Козлов и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 2. – С. 35-40. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-6>.

EVALUATION OF SIDE EFFECTS OF PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY FOR OVARIAN CANCER

Artyom O. Kozlov¹, Natalia V. Simonova^{2✉}, Yulia V. Grigorieva³, Mikhail A. Shtarberg⁴

¹⁻⁴Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

¹kozlovartem1994@inbox.ru

^{2✉}simonova.agma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>

³gr-ul@mail.ru

⁴<https://orcid.org/0000-0002-4656-638X>

Abstract. In the Amur Regional Oncological Dispensary (Blagoveshchensk), 36 patients with stage III ovarian cancer were under observation, in which the frequency and severity of side effects and complications of chemotherapy using platinum drugs (cisplatin, carboplatin) were assessed. Before treatment and on the 5th day of therapy, hematological and biochemical parameters, products of lipid peroxidation and components of the antioxidant system in the blood plasma of patients were determined. Administration of platinum preparations to patients with ovarian cancer leads to a decrease



in the number of leukocytes (by 28 %), platelets (by 24 %), relative (by 60 %) and absolute (by 85 %) content of monocytes, absolute content of lymphocytes (by 31 %), thrombocrit (by 21 %) at the background of an increase in alanine aminotransferase (by 3,1 times), aspartate aminotransferase (by 1.6 times) and alkaline phosphatase (by 68%) relative to similar indicators in patients before treatment. Under these conditions, there is an accumulation of lipid peroxidation products (by 19-23 %) and a decrease in the activity of some components of the antioxidant system (by 22-29 %) in the blood plasma of patients with ovarian cancer. Side effects of platinum-containing chemotherapy develop within a period of one week (dyspeptic syndrome) to one and a half months (thrombocytopenia) from the start of chemotherapy, while severe complications in the form of hepato-, nephro- and neurotoxicity in patients with ovarian cancer are recorded after 6, 12 and 12 months, respectively. This justifies the prescription of appropriate pharmacocorrectors (hepatoprotectors, antioxidants, antiemetics, etc.) to eliminate the side effects of platinum drugs, taking into consideration that the tumor has a complete or partial response to the therapy or there is no progression of the oncological process.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, platinum drugs, side effects, hematological parameters, hepatic transaminases, antioxidant status, patients

For citation: Evaluation of side effects of platinum-containing chemotherapy for ovarian cancer / A.O. Kozlov, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 2. – P. 35-40. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-2-6>.

Более пятидесяти лет назад в 1969 году была подтверждена противоопухолевая активность препаратов платины, базируемая на блокаде клеточного цикла и угнетении синтеза и матричной функции ДНК с последующим неспецифичным подавлением биосинтеза нуклеиновых кислот и гибелью клетки на фоне «платинизации» иммунной системы, способствующей регрессии первичных опухолей и метастазов [1, 2, 8, 10]. Это стало предпосылкой к успешной химиотерапии (ХТ) в восьмидесятые годы прошлого столетия, поскольку в многочисленных рандомизированных исследованиях был зарегистрирован статистический рост процента опухолей, отвечающих на платиносодержащую ХТ, что сопровождалось улучшением симптоматики, повышением выживаемости и качества жизни пациентов [6, 14, 16]. Однако не следует забывать об осложнениях, развивающихся при ХТ препаратами платины:

тяжелое побочное действие в виде нефротоксичности отличает препарат цисплатин; меньшим нефротоксическим действием обладает препарат второго поколения карбоплатин, однако в спектр побочных эффектов данного препарата входит угнетение функции костного мозга; оба противоопухолевых препарата платины достаточно быстро формируют резистентность клеточных популяций опухолей и т. д. [9]. И поскольку на сегодняшний день препараты платины продолжают занимать ведущую позицию в ХТ рака яичников (РЯ) [15], оценка побочных эффектов и рисков формирования осложнений платиносодержащей ХТ с целью назначения соответствующих фармакокорректоров и оптимизации лечения не потеряет своей актуальности.

Цель исследования – оценить выраженность побочных эффектов платиносодержащей химиотерапии рака яичников (на примере ГАУЗ АО АООД).

Материалы и методы

Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского союза, утвержденными решением Евразийской экономической комиссии (№ 79 от 03.11.2016), с положениями Хельсинкской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России.

Под наблюдением находились 36 пациенток, находящихся на лечении в химиотерапевтическом отделении (ХТО) ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер» (ГАУЗ АО АООД). Критерии включения в исследование: женщины старше 18 лет; верифицированный процесс (доказанный морфологически); рак яичников III стадии (C56 по МКБ-10);

отсутствие серьезных нарушений функции почек, печени и системы кроветворения; адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем; отсутствие первично-множественных, синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей; добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; прогрессирование заболевания на фоне специального лечения; клинически значимые неконтролируемые нарушения: инфаркт миокарда, инсульт, или транзиторная ишемическая атака. Все пациентки получали ХТ препаратами платины (цисплатин, карбоплатин) по стандартной схеме [15]: карбоплатин АУС 6 в/в в 1-й день каждые 21 день, или цисплатин 75 мг/м² в/в + доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день. Осложнения и нежелательные явления противоопухолевой платиносодержащей химиотерапии оценивали по шкале «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0



Published: 2017), регистрировали сроки развития осложнений у всех пациенток, включенных в исследование. Согласно алгоритму клиничко-биохимических исследований у онкологических больных осуществляли забор крови у пациенток при поступлении в ХТО (до ХТ) и на 5-й день терапии с определением гематологических параметров (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты), лейкоцитарных, эритроцитарных и тромбоцитарных индексов на автоматическом гематологическом анализаторе Horiba ABX Micros ES60 (Франция); биохимические параметры, в частности, концентрацию аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли

на биохимическом анализаторе iMagic-S7 (Китай). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали, исследуя содержание диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и компонентов АОС (церулоплазмينا, витамина Е) в крови пациенток по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [5, 11, 13]. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO, фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica V. 6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в процессе платиносодержащей ХТ рака яичников наблюдается достоверное снижение лейкоцитов на 28 %, тромбоцитов – на 24 % ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей у пациенток на этапе поступления в ХТО ГАУЗ АО АООД (рис. 1). При этом анализ лейкоцитарных индексов позволил установить достоверное уменьшение относительного содержания моноцитов на 60 % и абсолютного – на 85 %, абсолютного содержания лимфоцитов – на 31 % (рис. 2) на фоне снижения тромбоцита на 21 % ($p < 0,05$).

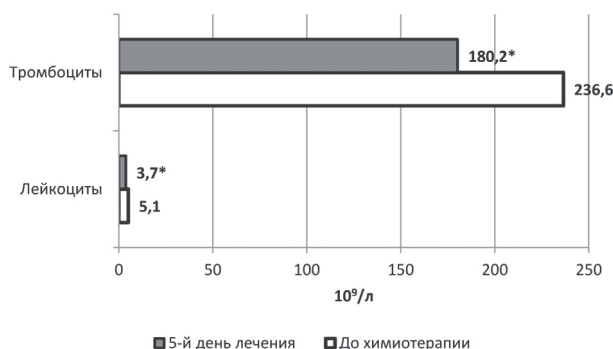


Рис. 1. Динамика лейкоцитов и тромбоцитов у пациенток с раком яичников в процессе химиотерапии

Примечание. Здесь и на рисунках 2-5: * – достоверность различия показателей по сравнению с параметрами до химиотерапии ($p < 0,05$).

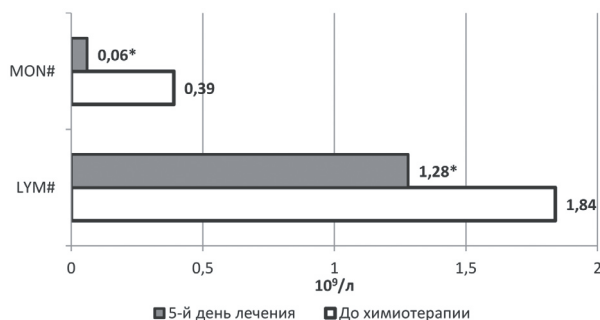


Рис. 2. Динамика абсолютного числа лимфоцитов (LYM#) и моноцитов (MON#) у пациенток с раком яичников в процессе химиотерапии

Оценка печеночных трансаминаз у пациенток с РЯ, получавших платиносодержащую ХТ (рис. 3), позволила установить достоверное увеличение в процессе ХТ концентрации АлАТ и АсАТ в 3,1 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$), что превысило верхнюю границу нормы в 3 и 1,5 раза ($p < 0,05$). Данный факт подтверждает гепатотоксичность препаратов платины, указывая на целесообразность фармакокоррекции изменений в печени лекарственного генеза [3, 7]. Оставаясь в пределах физиологической нормы, активность ЩФ также претерпевала достоверные изменения в процессе ХТ: показатель достоверно вырос на 68 % ($p < 0,05$).

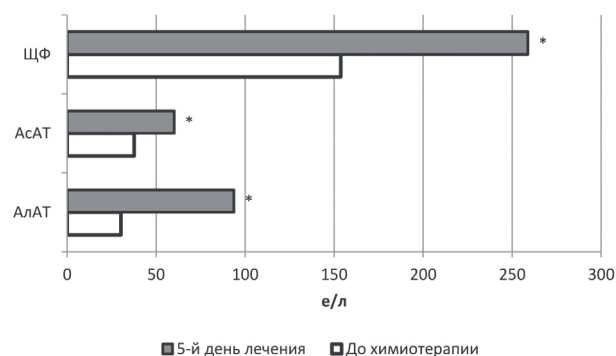


Рис. 3. Динамика аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) у пациенток с раком яичников в процессе химиотерапии

Проведенными ранее доклиническими и клиническими исследованиями было показано, что изменения в антиоксидантном статусе организма корреляционно взаимосвязаны с выраженностью побочных эффектов фармакотерапии [2, 4, 12]. Анализ состояния прооксидантной/антиоксидантной системы у больных РЯ в процессе платиносодержащей ХТ показал смещение равновесия в прооксидантную сторону за счет достоверного накопления гидроперекисей липидов на 19 %, малонового диальдегида на 23 % (рис. 4) на фоне снижения уровня церулоплазмينا (на 29 %, $p < 0,05$) и витамина Е (на 22 %, $p < 0,05$) (рис. 5). В свою очередь, результаты клинического наблюдения за пациентками, получавшими платиносодержащую ХТ, позволили установить формирование побочных

эффектов, частота возникновения, степень тяжести и сроки развития которых отражены в таблице и на рисунке 6. Раньше всего пациентки с РЯ предъявляли жалобы на тошноту и рвоту на фоне ХТ препаратами платины (в течение 1-й недели) и слабость (через 3 недели от начала ХТ); изменения в показателях крови регистрировались с 3-й недели (анемия), 5-й (лейкопения) и 6-й (тромбоцитопения); токсичность платиносодержащих химиопрепаратов в отношении печени регистрировалась через полгода, нефро- и нейротоксичность – после 12 месяцев ХТ.

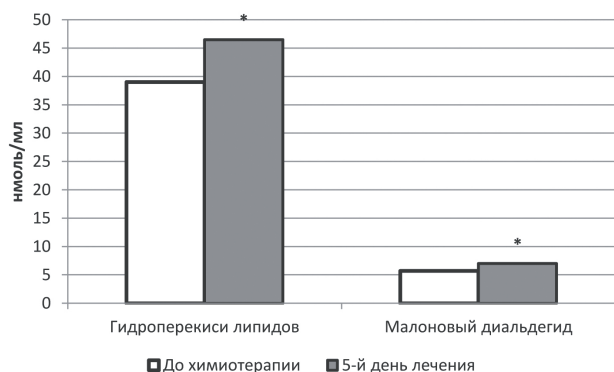


Рис. 4. Динамика гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у пациенток с раком яичников в процессе химиотерапии

Таблица — Степень тяжести осложнений платиносодержащей химиотерапии рака яичников

Показатели	Степень тяжести осложнений			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Абсолютное число пациенток	31	24	11	4
%	86,1	66,7	30,5	11,1

1. Платиносодержащая химиотерапия рака яичников приводит к изменениям клинко-биохимических параметров: снижению лейкоцитов (на 28 %), тромбоцитов (на 24 %), относительного (на 60 %) и абсолютного (на 85 %) содержания моноцитов, абсолютного содержания лимфоцитов (на 31 %), тромбоцита (на 21 %) на фоне увеличения АЛТ (в 3,1 раза), АсАТ (в 1,6 раза) и ЩФ (на 68 %) относительно аналогичных показателей у пациенток до лечения.

2. Проокислительное действие препаратов платины подтверждается накоплением продуктов перекисного

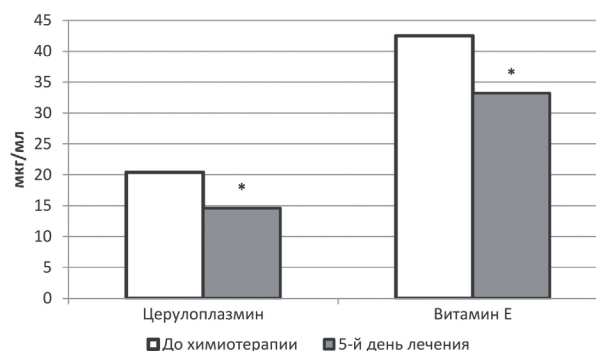


Рис. 5. Динамика церулоплазмينا и витамина Е у пациенток с раком яичников в процессе химиотерапии

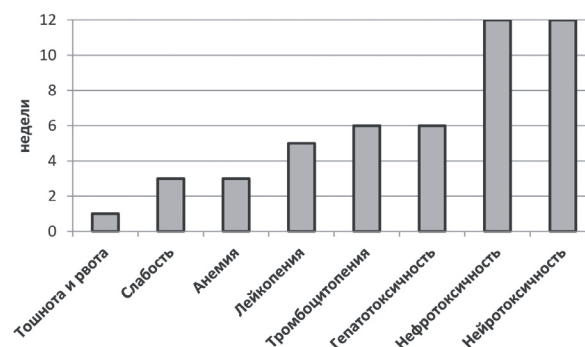


Рис. 6. Сроки формирования побочных эффектов в процессе платиносодержащей химиотерапии рака яичников (без учета степени тяжести)

Таким образом, анализ частоты, тяжести и сроков развития осложнений платиносодержащей ХТ РЯ обосновывает назначение соответствующих фармакокорректоров (гепатопротекторов, антиоксидантов, противорвотных средств и т.д.) с целью нивелирования побочных эффектов препаратов платины при условии полного или частичного ответа опухоли на терапию или отсутствия прогрессирования онкопроцесса.

Выводы

окисления липидов (на 19-23 %) и снижением активности некоторых компонентов антиоксидантной системы (на 22-29 %) в плазме крови больных раком яичников.

3. Сроки развития побочных эффектов препаратов платины находились в диапазоне от одной недели (диспепсический синдром) до полутора месяцев (тромбоцитопения), при этом тяжелые осложнения в виде гепато-, нефро и нейротоксичности у пациенток с раком яичников формировались через 6, 12 и 12 месяцев соответственно.

Список источников

1. Богуш Т.А., Стенина М.Б., Богуш Е.А., Заркуа В.Т., Калужный С.А., Мамичев И.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Количественные показатели экспрессии ERCC1 в ткани серозного рака яичников и эффективность I линии химиотерапии с включением препаратов платины // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 1-2. – С. 24-31.
2. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения реамберина при полихимиотерапии рака яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 30-36. DOI: 10.17116/onkolog2020902130.



3. Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 325-333. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333.
4. Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг С.О., Пирмамедова С.С., Фомина А.В., Васильева Е.В. Редокс-зависимые процессы в плазме крови, нейтрофилах и эритроцитах больных раком яичников после полихимиотерапии по схеме CAP // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Вып. 59. – С. 20-25.
5. Доровских В.А., Ли О.Н., Симонова Н.В., Штарберг М.А., Бугреева Т.А. Ремаксол в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных холодным воздействием // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 4 (52). – С. 21-24.
6. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2009. – № 2. – С. 23-29.
7. Максимова Е.В. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – № 1. – С. 89-92.
8. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов // ФАРМиндекс: Практик. – 2003. – № 4. – С. 104-149.
9. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М., 2013. – 511 с.
10. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 3. – С. 62-69. DOI: 10.17116/patol20218303162.
11. Симонова Н.В., Доровских В.А., Анохина Р.А., Штарберг М.А., Браш Н.Г., Будник В.В. Результаты клинического исследования ноотропной и антиоксидантной активности левзеи сафлоровидной // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – Вып. 73. – С. 62-68. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-62-68.
12. Симонова Н.В., Доровских В.А., Кропотов А.В., Анохина Р.А., Штарберг М.А., Носаль Л.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А., Колесов Б.В. Эффективность янтарной кислоты и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте // Амурский медицинский журнал. – 2018. – № 4 (24). – С. 50-53. DOI: 10.22448/AMJ.2018.4.50-53.
13. Симонова Н.В., Доровских В.А., Носаль Л.А., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением карбамазепина в эксперименте // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (28). – С. 45-49. DOI: 10.22448/AMJ.2019.4.45-49.
14. Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 75-83.
15. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т. 11, № 3s2. – С. 158-171. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10.
16. Paoletti X., Oba K., Burzykowsky T. Benefit of Adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 1729-1737.

References

1. Bogush T.A., Stenina M.B., Bogush E.A., Zarkua V.T., Kalyuzhny S.A., Mamichev I.A., Tyulandina A.S., Tyulyandin S.A. Quantitative indicators of ERCC1 expression in the tissue of serous ovarian cancer and the effectiveness of the first line of chemotherapy with the inclusion of platinum preparations // Antibiotics and Chemotherapy. – 2018. – Vol. 63, № 1-2. – P. 24-31.
2. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Experience of using reamberin in the polychemotherapy of ovarian cancer // P.A. Herzen Journal of Oncology. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 30-36.
3. Dorovskikh V.A., Li O.N., Simonova N.V., Shtarberg M.A., Bugreeva T.A. Remaxol in correction of lipid peroxidation of biological membranes induced by cold exposure // Yakut Medical Journal. – 2015. – № 4 (52). – P. 21-24.
4. Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Shmykova I.I., Geltser B.I. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women // Safety of Drugs and Pharmacovigilance. – 2009. – № 2. – P. 23-29.
5. Gening T.P., Abakumova T.V., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening S.O., Pirmamedova S.S., Fomina A.V., Vasilyeva E.V. Redox-dependent processes in blood plasma, neutrophils and erythrocytes of patients with ovarian cancer after polychemotherapy by CAP scheme // Antibiotics and Chemotherapy. – 2014. – Vol. 59. – P. 20-25.
6. Maksimova E.V. Drug-induced liver lesions in patients with breast cancer and ovarian cancer in different regimes of chemotherapy // Crimean Therapeutic Journal. – 2011. – № 1. – P. 89-92.
7. Okovity S.V. Clinical pharmacology of immunostimulants // PHARMindex: Practitioner. – 2003. – № 4. – P. 104-149.
8. Perevodchikova N.I. Guidelines for the chemotherapy of neoplastic diseases. – M., 2013. – 511 p.



9. Prikhodko V.A., Selizarova N.O., Okovity S.V. Molecular mechanisms of development of hypoxia and adaptation to it. Part II // Archive of Pathology. – 2021. – Vol. 83, № 3. – P. 62-69.
10. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Anokhina R.A., Shtarberg M.A., Brash N.G., Budnik V.V. Results of a clinical study of nootropic and antioxidant activity of *Leuzea carthamoides* // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. – 2019. – Vol. 73. – P. 62-68. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-62-68.
11. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Kropotov A.V., Anokhina R.A., Shtarberg M.A., Nosal L.A., Maisak A.G., Chernysheva A.A., Kolesov B.V. The effectiveness of succinic acid and reamberin in liver damage by carbon tetrachloride in experiment // Amur Medical Journal. – 2018. – № 4 (24). – P. 50-53. DOI: 10.22448/AMJ.2018.4.50-53.
12. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Nosal L.A., Kotelnikova M.A., Shtarberg M.A., Maisak A.G., Chernysheva A.A. The effectiveness of a succinate-containing drug in the correction of lipid peroxidation processes induced by the introduction of carbamazepine in the experiment // Amur Medical Journal. – 2019. – № 4 (28). – P. 45-49. DOI: 10.22448/AMJ.2019.4.45-49.
13. Solopova A.Ye., Chashchin A.A., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Modern views on the pathogenesis and diagnostic capabilities of epithelial ovarian cancer // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 75-83.
14. Tyulandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer // Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. – 2021. – Vol. 11, № 3s2. – P. 158-171.
15. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Starchenko S.V., Makarova M.V. Hepatotoxicity of anticancer drugs: current status of the problem // Russian Journal of Oncology. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 325-333. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333.
16. Paoletti X., Oba K., Burzykowski T. Benefit of Adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 1729-1737.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 10.03.2023.

The article was accepted for publication 10.03.2023.

