

ДОЗОИНТЕНСИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ НЕОПТИМАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ: ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ

**А. А. Румянцев¹, А. С. Тюляндина¹, И. А. Покатаев², А. С. Шевчук¹,
В. М. Нечушкина³, К. И. Жордания¹, Э. Р. Израелян⁴, С. А. Тюляндин¹**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1»

³ ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

⁴ ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Введение: пациентки с диссеминированным раком яичников (РЯ) после неоптимальной первичной циторедукции характеризуются неблагоприятным прогнозом. Мы провели одностороннее исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности дозоинтенсивной химиотерапии в данной категории пациенток. Настоящая публикация посвящена окончательному анализу данных.

Пациенты и методы: было проведено нерандомизированное исследование II фазы. Краткие критерии включения: III или IV стадии по FIGO РЯ, первичная неоптимальная циторедукция (размер остаточной опухоли >10 мм), статус ECOG ≤ 2 баллов. Всем пациенткам проводилось до 6 курсов дозоинтенсивной химиотерапии по схеме паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин АУС6 день 1, курсы каждые 21 день. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Статистический дизайн исследования был основан на исторических данных: 1-летняя ВБП в указанной категории пациенток составляла 51 %. Ожидаемая 1-летняя ВБП при проведении дозоинтенсивной химиотерапии могла составить 70 %. Для получения достоверных различий в исследовании необходимо было включить 39 пациенток при односторонней $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,20$.

Результаты: всего в исследование включено 39 пациенток, медиана возраста составила 56,9 лет, у 23 % была IV стадия заболевания. С медианой наблюдения 47,6 мес. прогрессирование заболевания отмечено у 25 пациенток, показатель 1-летней ВБП составил 78,3 %, медиана ВБП — 18,4 мес. Показатель 1-летней общей выживаемости составил 94,6 %, расчетная медиана общей выживаемости (ОВ) — 52,8 мес. Была отмечена значительная частота тяжелой (степени ≥ 3) гематологической токсичности: нейтропении (82,1 %), анемии (53,8 %) и тромбоцитопении (15,3 %).

Заключение: дозоинтенсивная химиотерапия — эффективный метод первой линии терапии диссеминированного РЯ после неоптимальной циторедукции, но значительная частота тяжелой токсичности ограничивает использование данной методики.

Ключевые слова: рак яичников, дозоинтенсивная химиотерапия, неоптимальная циторедукция, субоптимальная циторедукция.

DOSE-DENSE CHEMOTHERAPY FOR DISSEMINATED OVARIAN CANCER AFTER SUBOPTIMAL CYTOREDUCTION: THE FINAL RESULTS OF PHASE II OF THE TRIAL

**A. A. Rumyantsev¹, A. S. Tyulyandina¹, I. A. Pokataev², A. S. Shevchyuk¹,
V. M. Nechyushkina³, K. I. Zhordania¹, E. R. Israelyan⁴, S. A. Tyulyandin¹**

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Moscow City Clinical Cancer Hospital № 1

³ Department of Oncology, Diagnostic Radiology & Radiotherapy, Privolzhsky Research Medical University,
Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University

Introduction: Patients with disseminated ovarian cancer (OC) who undergo suboptimal primary cytoreduction have poor prognosis. We conducted phase II of a single group study which addressed and examined efficiency and safety of dose-dense chemotherapy for this category of patients. The present publication focuses on the final analysis of the findings.

Patients and methods: Nonrandomized study of phase II was carried out. The concise inclusion criteria were: FIGO stage III or IV of epithelial ovarian cancer; suboptimal primary debulking cytoreductive surgery (residual tumor size > 10 mm); ECOG performance status \leq score of 2. All patients underwent up to 6 cycles of dose-dense chemotherapy consisting of paclitaxel 80 mg/m² on day 1, 8, 15 + carboplatin AUC6 on day 1, cycles every 21 days. The primary endpoint of the trial was progression-free survival (PFS). Statistical design of the study was based on the historical data: 1-year progression-free survival (PFS) in the aforementioned category of patients was 51 %. The expected 1-year survival after dose-dense chemotherapy could make up 70 %. 39 patients have to be enrolled in the study to obtain significant differences with one-tailed $\alpha = 0,05$ and $\beta = 0,20$.

Results. A total of 39 patients were enrolled in the study, the median age was 56,9 years, 23 % had stage IV of the disease. With a median follow-up of 47,6 months progression of the disease was observed in 25 patients, the rate of 1-year progression-free survival (PFS) was 78,3 %, median progression-free survival (PFS) — 18,4 months. The rate of overall 1-year survival made up 94,6 %, an estimated median of overall survival — 52,8 months. A substantial incidence of severe (grade \geq 3) hematological toxicity was observed: neutropenia (82,1 %), anemia (53,8 %), thrombocytopenia (15,3 %).

Conclusion: Dose-dense chemotherapy is an effective first-line treatment for disseminated ovarian cancer (OC) after suboptimal cytoreductive surgery, but a considerable incidence of severe toxicity limits the use of this type of treatment.

Keywords: ovarian cancer, dose-dense chemotherapy, nonoptimal cytoreduction, suboptimal cytoreduction.

Введение

В «классическом» мета-анализе du Bois и соавт. (n = 3152) продемонстрировали, что размеры остаточной опухоли после хирургического лечения являются важнейшим прогностическим фактором для пациенток с распространенным раком яичников (РЯ). Медиана общей выживаемости (ОВ) в данной работе после выполнения первичной полной, оптимальной и неоптимальной циторедукции составила 99,1 мес., 36,2 мес. и 29,6 мес., соответственно (p < 0,0001) [1].

Различные исследовательские группы предпринимали попытки улучшить результаты химиотерапии при диссеминированном РЯ за счет применения антиангиогенных или таргетных препаратов. В целом антиангиогенная терапия не показала своей эффективности в первоначальном лечении диссеминированного рака яичников, но исследования препаратов данного класса показали, что бевацизумаб может увеличить ОВ у пациенток с IV стадией РЯ и/или с III стадией после неоптимальной циторедукции, однако, результаты исследования GOG-0218 показали увеличение ОВ при применении бевацизумаба только при IV стадии РЯ [2–4].

Действующими российскими и зарубежными клиническими рекомендациями, в качестве возможной опции для первоначального лечения

диссеминированного рака яичников, указана дозоинтенсивная химиотерапия, однако, показания к ее проведению не определены [5, 6]. Данная статья посвящена финальным результатам нерандомизированного исследования II фазы по изучению эффективности и безопасности дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии лечения диссеминированного РЯ после неоптимальной циторедукции.

Пациенты и методы

Подробный дизайн исследования был опубликован нами ранее [7]. Данное нерандомизированное исследование II фазы было проведено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Краткие критерии включения:

- Возраст от 18 до 75 лет;
- Морфологически подтвержденный рак яичников, фаллопиевых труб или первичный рак брюшины;
- Выполненная первичная неоптимальная циторедукция;
- Отсутствие ранее проведенной химиотерапии или лучевой терапии по поводу рака яичников;
- Общий статус по шкале ECOG \leq 2 баллов;
- Нормальные показатели функции печени, почек и костномозгового кроветворения.

Включение пациенток в исследование проводилось после подписания информированного согласия на лечение. Проводилась терапия по схеме паклитаксел 80 мг/м² внутривенно капельно дней 1, 8, 15 в течение 1 часа + карбоплатин АУС6 внутривенно капельно 1 день в течение 1 часа; курсы каждые 21 день, всего до 6 курсов. Проводилась стандартная двухкомпонентная противорвотная терапия и премедикация к паклитакселу в соответствии с международными рекомендациями и действующей инструкцией к паклитакселу. Рекомендовалось постепенное снижение дозы дексаметазона, вплоть до полной его отмены, если иное не требовалось для профилактики реакций гиперчувствительности и предупреждения/купирования эметогенных реакций со 2 курса химиотерапии.

Допустимые значения показателей крови для начала проведения каждого курса химиотерапии были: перед 1 днем курса абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$, перед 8 и 15 днем каждого курса — АЧН $\geq 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$. Задержки лечения, в связи с анемией, не предусматривались. В случае отсутствия восстановления показателей крови до допустимых значений, 8 или 15, дни курсов терапии отменялись и не восполнялись при проведении последующих курсов. Колонистимулирующие факторы применялись по клиническим показаниям. При развитии дозолимитирующей токсичности допускалась редукция доз препаратов.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Ключевые вторичные точки исследования включали общую выживаемость (ОВ), а также профиль безопасности терапии в соответствии с терминологическими критериями СТАЕ 4.03. Расчет статистической гипотезы был проведен на основе данных отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, в соответствии с которыми однолетняя выживаемость ВБП при РЯ после неоптимальной циторедукции составляла 51 %. Согласно с гипотезой исследования, ожидаемая однолетняя ВБП при проведении дозоин-

тенсивной химиотерапии могла составить 70 %. Для получения достоверных различий в исследовании необходимо было включить 39 пациенток при $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,20$ с учетом вероятной потери данных по 10 % пациенток. Анализ данных проводился при помощи пакетов статистических программ R и RStudio.

Результаты

Всего в период с 01.02.2016 по 01.12.2018 в исследование было включено 39 пациенток. Демографические характеристики суммированы в таблице 1. Медиана возраста составила 56,9 лет. Всем пациенткам на первом этапе лечения была выполнена неоптимальная циторедукция.

Медиана наблюдения составила 47,5 мес. (1,5–70,3 мес.). По результатам исследования показатель однолетней ВБП составил 76,9 %. Первичная конечная точка исследования была достигнута. Медиана ВБП составила 18,4 мес. (95 % ДИ 14,7–37,3). Показатель однолетней ОВ составил 94,6 %, медиана ОВ — 52,8 мес. Кривые Каплана-Майера по ВБП и ОВ пациенток представлены на рисунках 1 и 2. Обращает на себя внимание, что у 30 % пациенток достигнута длительная ремиссия опухолевого процесса продолжительностью ≥ 36 мес.

Таблица 1

Демографические характеристики пациенток

Количество пациенток	39
Возраст, медиана (мин-макс)	56,9 лет (39,6–75,6)
Стадия (по FIGO):	
IIIС	30 (76,9 %)
IV	9 (23,1 %)
СА-125 до лечения (среднее)	339 (18,9–7768)
Гистологический вариант:	
Серозная аденокарцинома	36 (92,3 %)
Эндометриодная аденокарцинома	3 (7,7 %)
Высокая степень злокачественности	39 (100 %)
Общий статус по шкале ECOG:	
0–1 балл	29 (74,4 %)
2 балла	9 (23,1 %)
3 балла	1 (2,5 %)
Статус генов <i>BRCA1/2</i>	
Выявлена мутация	12 (30,8 %)
Мутаций не выявлено	16 (41,0 %)
Мутационный статус неизвестен	11 (28,2 %)

Опухоли придатков матки

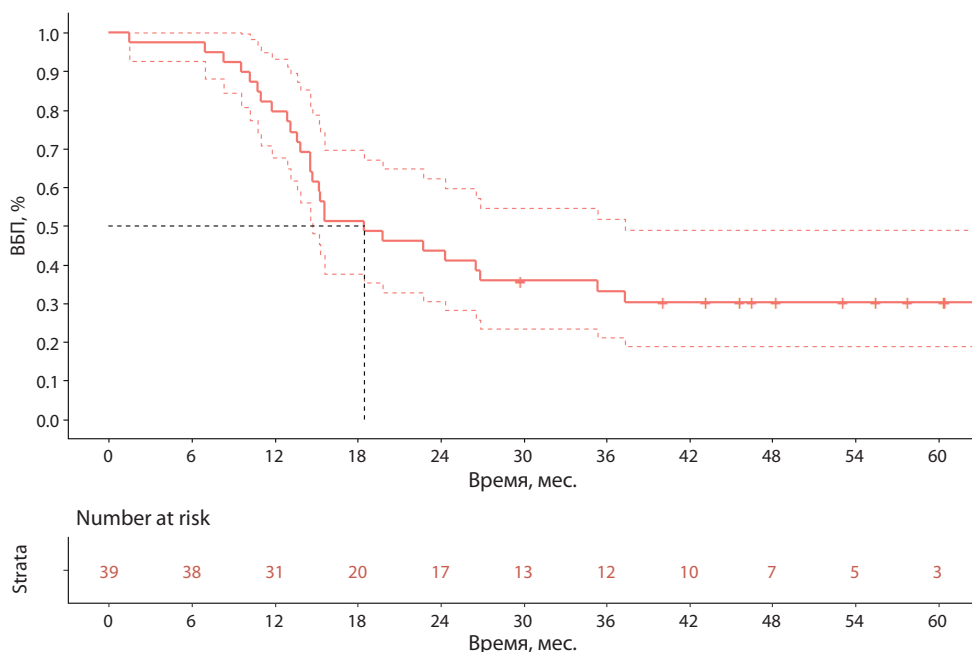


Рис. 1. Кривая Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования (пунктирные линии обозначают границы 95 % ДИ)

Проведение дозоинтенсивной химиотерапии сопровождалось значительным количеством нежелательных явлений. Наиболее часто отмечалась нейтропения, анемия, тромбоцитопения, а также астения и нейропатия. Потребность

в проведении гемотранфузионной терапии была отмечена у 18 (46,1 %) пациенток. Одна пациентка умерла на фоне проведения химиотерапии от тяжелой двусторонней пневмонии, не связанной с нейтропеническими осложнениями.

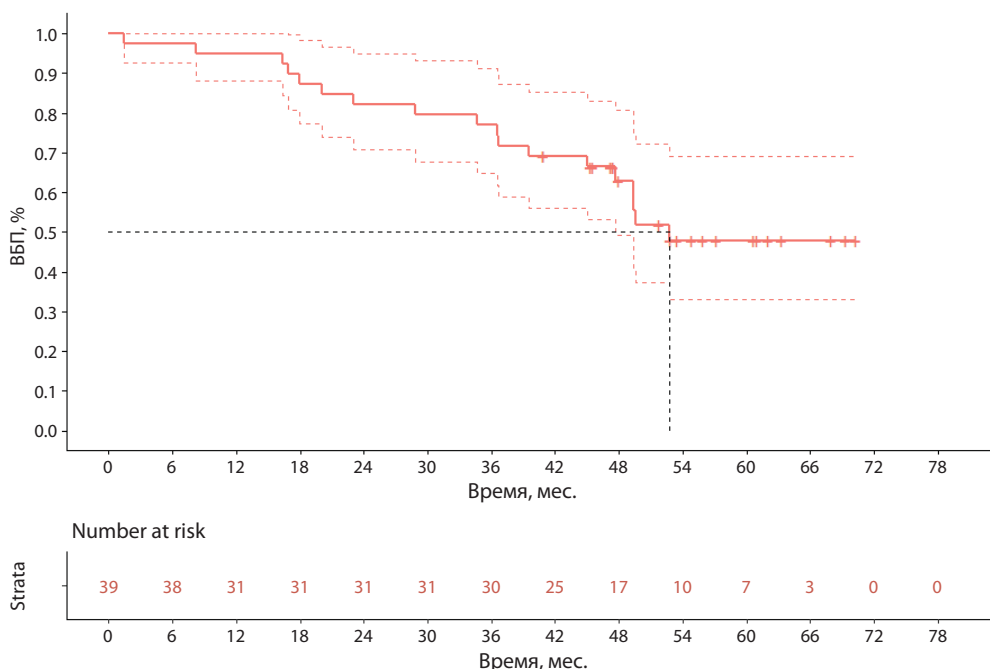


Рис. 2. Кривая Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток (пунктирные линии обозначают границы 95 % ДИ)

Обсуждение

Данные крупных международных рандомизированных исследований показали противоречивые результаты в отношении эффективности дозоинтенсивных режимов химиотерапии в первой линии лечения РЯ. В японском исследовании JCOG3016 ($n = 629$) медиана ВБП составила 28,2 мес. в группе дозоинтенсивной химиотерапии по схеме, по сравнению с 17,5 мес. в группе стандартной терапии (ОР 0,76; $p = 0,0037$), а медиана ОВ 100,5 мес. и 62,2 мес. соответственно (ОР 0,79; $p = 0,039$). Это послужило росту интереса к данному варианту лечения пациенток [8].

В то же время европейским исследовательским группам не удалось показать эффективность дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии лечения диссеминированного РЯ. В исследовании III фазы MITO-7 ($n = 810$) медиана ВБП составила 17,3 мес. в группе еженедельной химиотерапии, по сравнению с 18,3 мес. в группе стандартной терапии (ОР 0,96; $p = 0,66$). Медиана ОВ достигнута не была ни в одной из групп, показатель расчетной двухлетней ОВ составил 78,9 % и 77,3 % соответственно (ОР 1,2; $p = 0,22$). Была выявлена тенденция к увеличению ВБП при применении дозоинтенсивной химиотерапии среди пациенток, у которых была выполнена неоптимальная циторедукция (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,53–1,01). Отметим, что в этой работе были использованы более низкие дозы паклитаксела (60 мг/м² еженедельно) [9].

В 2016 году были опубликованы результаты исследования III фазы GOG 262 ($n = 692$), чей

дизайн соответствовал дизайну исследования JCOG 3016, но дополнительно, на усмотрение лечащего врача, допускалось применение бевацизумаба в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели (фактор стратификации). Большинство пациенток (84 %) получало бевацизумаб. В общей популяции исследования сравниваемые режимы были равноэффективны (ОР 0,89; $p = 0,18$), но среди пациенток, которые не получали терапию бевацизумабом ($n = 112$), медиана ВБП составила 14,2 мес. и 10,3 мес. соответственно (ОР 0,62; $p = 0,03$) [10].

В 2017 году были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы ICON8 ($n = 1566$), которые могли бы поставить точку в истории изучения режимов дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии лечения рака яичников. Рандомизация осуществлялась в следующие группы [11]:

1) паклитаксел 175 мг/м² день 1 + карбоплатин AUC5 день 1;

2) паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC5 день 1;

3) паклитаксел 80 мг/м² день 1, 8, 15 + карбоплатин AUC2 день 1, 8, 15.

Курсы химиотерапии проводились каждые 3 недели, всего до 6 курсов. Медиана ВБП в группе 1, группе 2 и группе 3 составила 17,9 мес., 20,6 мес. и 21,1 мес. соответственно ($p > 0,4$); медиана ОВ — 46,5 мес., 48,1 мес. и 54,0 мес. Данные об эффективности дозоинтенсивной химиотерапии в подгруппе пациенток после неоптимальной циторедукции не были опубликованы.

Таблица 2

Профиль безопасности дозоинтенсивной химиотерапии

Осложнение	Степень 1–2	Степень 3–4
Нейтропения	94,8 %	82,1 %
Фебрильная нейтропения	не применимо	10,2 %
Анемия	92,3 %	53,8 %
Тромбоцитопения	79,5 %	15,3 %
Астения	100,0 %	7,7 %
Полинейропатия	92,3 %	2,5 %
Тошнота	30,7 %	10,2 %
Рвота	12,8 %	0 %

Данные по безопасности дозоинтенсивной терапии в различных исследованиях

Осложнение*	Анемия	Тромбоцитопения	Нейтропения
Наше исследование	54 %	15 %	82 %
JCOG 3016	69 %	44 %	92 %
GOG 262	36 %	20 %	72 %
GOG 252	27 %	18 %	72 %
ICON8	12 %	8 %	35 %

* указаны данные по частоте развития нежелательных явлений ≥ 3 степени по классификации СТСАЕ

Наше исследование было направлено на проверку гипотезы о более высокой эффективности дозоинтенсивной химиотерапии в лечении прогностически неблагоприятной группы пациенток, которым была выполнена неоптимальная циторедукция. В целом, первичная конечная точка в работе была достигнута: отмеченные показатели ВБП превосходили исторические, однако, нерандомизированный характер исследования, естественно, делает невозможным окончательные выводы. В то же время исследуемый режим лечения продемонстрировал высокую токсичность. В первую очередь было отмечено значительное число тяжелых осложнений со стороны системы кроветворения, например, тяжелая анемия была отмечена у 54 % пациенток. В таблице 3 сопоставлены данные нашего исследования и зарубежных работ по токсичности дозоинтенсивного режима химиотерапии.

Результаты крупных проспективных исследований не подтвердили превосходящей эффективности дозоинтенсивных режимов лечения в первой линии терапии рака яичников при использовании в неотобранной европейской популяции пациенток. Одним из наиболее важных предикторов течения болезни по-прежнему остается качественное хирургическое

лечение. Выделение клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза эффективности дозоинтенсивной химиотерапии может способствовать улучшению результатов лечения пациенток с наиболее высоким риском прогрессирования.

В рамках проведенного исследования впервые была реализована попытка оценки эффективности дозоинтенсивного режима среди прогностически неблагоприятной категории пациенток, у которых на первом этапе лечения была выполнена неоптимальная циторедуктивная операция. Первичная конечная точка исследования была достигнута, изучаемый режим лечения позволил улучшить показатель 1-летней ВБП с 51 % до 76,5 %, но ценой высокой токсичности противоопухолевой терапии.

Заключение

Результаты нашего исследования показали высокую эффективность дозоинтенсивной химиотерапии в первой линии терапии диссеминированного рака яичников у пациенток после неоптимальной циторедукции. Применение этого метода в рутинной клинической практике ограничено высокой частотой тяжелых нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234–1244. DOI: 10.1002/cncr.24149
2. Burger R. A., Fleming G. F., Mannel R. S., Greer B. E., Liang S. X. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*. Published online 2011:11.

3. Oza A. M., Cook A. D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J. A., Pujade-Lauraine E., et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928–936. DOI: 10.1016/S1470–2045(15)00086–8/
4. Tewari K. S., Burger R. A., Enserro D., Norquist B. M., Swisher E. M., Brady M. F., et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(26):2317–2328. DOI: 10.1200/JCO.19.01009
5. Тюляндина А. С., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Покатаев И. А., Румянцев А. А., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2):158–171.
6. NCCN Clinical practice guidelines — Ovarian cancer, 2021. Accessed July 19, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
7. Румянцев А. А., Тюляндина А. С., Покатаев И. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Никулин В. Э., et al. Дозоинтенсивная химиотерапия первой линии при диссеминированном раке яичников после неоптимальной циторедукции: результаты исследования II фазы. *Практическая онкология*. 2020;21(1):37–45. DOI: 10.31917/2101037
8. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., Takahashi F., Michimae H., Kimura E., et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):1020–1026. DOI: 10.1016/S1470–2045(13)70363–2
9. Pignata S., Scambia G., Katsaros D., Gallo C., Pujade-Lauraine E., De Placido S., et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):396–405. DOI: 10.1016/S1470–2045(14)70049–X
10. Chan J. K., Brady M. F., Penson R. T., Huang H., Birrer M. J., Walker J. L., et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(8):738–748. DOI: 10.1056/NEJMoa1505067
11. Clomp A. R., James E. C., McNeish I. A., Dean A., Kim J.-W., O'Donnell D. M., et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10214):2084–2095. DOI: 10.1016/S0140–6736(19)32259–7

АВТОРЫ

Румянцев Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, 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, 115478, Москва, Каширское ш., 24. ORCID: 0000–0003–4443–9974

Rumyantsev Aleksey A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of Oncologic Department of Drug Therapy (Chemotherapy) № 4 of the Division of Drug Therapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4443-9974.

Тюляндина Александра Сергеевна, доктор медицинских наук, 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, 115478, Москва, Каширское ш., 24; профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет); e-mail: atjulandina@mail.ru; ORCID: 0000–0002–6104–7473.

Tyulyandina Aleksandra S., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of Department of Drug Therapy (Chemotherapy) № 4 of the Division of Drug Therapy of c, Professor of the Chair of Oncology of the N. V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); e-mail: atjulandina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6104-7473.

Покатаев Илья Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы; e-mail: pokia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9864-3837.

Pokataev Ilya A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of the Service of Chemotherapy of State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Oncologic Hospital № 1” of Moscow Department of Healthcare; e-mail: pokia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9864-3837.

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: oncogyn@live.ru ORCID: 0000-0002-9259-4525.

Shevchyuk Aleksey S., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of Oncologic Department of Surgical Methods of Treatment № 8 (Gynecologic Oncology) of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: oncogyn@live.ru; ORCID: 0000-0002-9259-4525.

Нечушкина Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Председатель Евразийской рабочей группы по онкогинекологии, заместитель директора Научно-образовательного центра «Евразийская онкологическая программа “EAFO”»; e-mail: drnechushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1232-6572.

Nechyushkina Valentina M., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Privolzhskiy Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chairman of Eurasian Working Group on Gynecologic Oncology, Deputy Director of Research Educational Center “Eurasian Program of Oncology “EAFO”; e-mail: drnechushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1232-6572.

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24; e-mail: kiaz02@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7931-2338.

Zhordania Kirill I., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate of Oncologic Department of Surgical Methods of Treatment № 8 (Gynecologic Oncology) of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: kiaz02@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7931-2338.

Израэлян Эдгар Рудикович, ординатор кафедры онкологии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: e.israelyan@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6666-549X.

Israelyan Edgar R., M. D., Resident of the Chair of Oncology of the Faculty of Continuing Professional Education of N. I Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: e.israelyan@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6666-549X.

Тюляндин Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, 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, 115478, Москва, Каширское ш., 24; e-mail: stjulandin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9807-2229.

Tyulyandin Sergey A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Chief Research Associate of Department of Drug Therapy (Chemotherapy) № 2 of the Division of Drug Therapy of Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N. N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: stjulandin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9807-2229.