

# ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

## ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА

Максимально эффективные режимы лекарственной терапии 1 и последующих линий метастатического колоректального рака (мКРР) предполагают включение в них таргетных препаратов (ТП). Выбор ТП для 2 линии лечения учитывает не только биологические особенности опухоли и общее состояние больного, но и вариант предшествующей линии терапии, ее эффективность и токсичность. Анти-EGFR антитела (АТ) не продемонстрировали возможности увеличения общей выживаемости (ОВ) в сравнении с ХТ в режимах 2 линии, в отличие от препаратов антиангиогенной направленности. Среди этой группы МАТ афлиберцепт обеспечивает наилучшие результаты у отобранной группы больных (группа наибольшей эффективности) и контролируемый профиль токсичности.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак (мКРР), таргетная терапия, афлиберцепт.

L.V. BOLOTINA, A.D. KAPRIN

Gertsen Moscow Research Oncological Institute, Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

### SECOND-LINE TARGETED THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER. POSSIBILITIES FOR CHOICES

The most effective first-and subsequent line drug regimens for metastatic colorectal cancer (mCRC) suggest the inclusion of targeted drugs (TD). The choice of TD for the second-line therapy takes into account not only the biological features of the tumor and the general condition of the patient, but also the option of the previous line therapy, its effectiveness and toxicity. Treatment with anti-EGFR antibodies (AT) did not significant improve overall survival (OS) in comparison with chemotherapy in the second-line regimens, in contrast to antiangiogenic drugs. Among this group of MAT, aflibercept provides the best results in a selected group of patients (the highly effective group) and a controlled toxicity profile.

**Keywords:** metastatic colorectal cancer (mCRC), targeted therapy, aflibercept.

**К**олоректальный рак (КРР) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире и РФ, что заставляет уделять серьезное внимание выработке наиболее оптимальной лечебной стратегии с целью снижения смертности ЗНО. В 2017 г. диагноз КРР был установлен 61 921 пациенту [1]. Между тем нельзя не отметить, что за последние два десятилетия отмечается значимая позитивная динамика в результатах лечения метастатической формы КРР, демонстрирующая увеличение медианы продолжительности жизни больных с 12 до 30 мес. [2–4]. Ни у кого не вызывает сомнений необходимость комбинации химиотерапевтических режимов с препаратами таргетной терапии, что и позволяет добиться столь впечатляющих показателей выживаемости. Основные положения, отраженные во всех рекомендациях медицинских сообществ, предполагают обязательность проведения противоопухолевой терапии практически всем без исключения больным метастатическим КРР (мКРР), причем максимальный выигрыш получают те пациенты, которым будут использованы все активные препараты независимо от числа проведенных линий терапии. Таким образом, лечение превращается в непрерывный комплекс, в котором определение поставленной цели является важной состав-

ляющей, влияющей на формирование всей лечебной стратегии [7].

Конечно, при выборе варианта лекарственной терапии 1-й линии, помимо поставленных целей, дополнительно учитываются и факторы, связанные как с особенностями больного, так и с характеристиками опухолевого процесса [5]. В частности, оцениваются общий функциональный статус, сопутствующая патология, что сопоставляется с возможностью пациента перенести интенсивное лечение. В ряде случаев ослабленным больным не могут быть предложены хотя и высокоэффективные, но токсичные режимы лекарственной терапии, даже в случае наличия условно резектабельных метастазов и больших шансов на выполнение в последующем радикального хирургического вмешательства. К факторам, связанным с характеристиками опухоли, могут быть отнесены количество метастазов и их потенциальная резектабельность, темпы прогрессирования заболевания и выраженность клинических симптомов, прогностические биомаркеры, молекулярные характеристики опухоли и предиктивные маркеры, а также локализация первичного очага. А вот для последующих линий терапии помимо вышеупомянутых факторов также важно учитывать предшествующее лечение и его переносимость [6].

Таким образом, возможные опции таргетной терапии мКРР предполагают возможность применения двух классов препаратов: блокирующих процесс ангиогенеза или блокирующих рецептор эпидермального ростового фактора в случае дикого типа генов семейства RAS [7]. Для больных, начавших лечение с бевацизумаба, возможна его пролонгация во 2-й линии со сменой режима химиотерапии (ХТ).

**Основные положения, отраженные во всех рекомендациях медицинских сообществ, предполагают обязательность проведения противоопухолевой терапии практически всем без исключения больным метастатическим КРР, причем максимальный выигрыш получают те пациенты, у которых будут использованы все активные препараты независимо от числа проведенных линий терапии**

Альтернативным вариантом продолжения антиангиогенной терапии может быть включение в режимы 2-й линии афлиберцепта или рамуцирумаба. Смена класса таргетных препаратов предполагает возможность применения во 2-й линии цетуксимаба или панитумумаба, но только у больных с диким типом RAS. Однако необходимо отметить, что ни одно из проведенных клинических исследований не подтвердило преимуществ от введения в режимы 2-й линии терапии анти-EGFR препаратов в отношении общей продолжительности жизни.

В масштабном исследовании EPIC, в котором одна группа больных получала в качестве 2-й линии монотерапию иринотеканом, а исследовательская группа – иринотекан в сочетании с цетуксимабом, медиана общей выживаемости (МОВ) составила 10,0 мес. и 10,7 мес. соответственно ( $p = 0,71$ ) [8]. В другом очень близком по дизайну исследовании изучалась эффективность добавления к иринотекану второго препарата этой группы – панитумумаба. Авторами были получены очень схожие результаты – МОВ 10,9 мес. vs 10,4 мес. ( $p = 0,91$ ) [9].

Еще в одном исследовании пациенты получали дуплет FOLFIRI, в основной группе дополненный панитумумабом. Вновь не зафиксировано преимуществ в МОВ, которая хоть и оказалась равна 16,2 мес. в экспериментальной группе в сравнении 13,9 мес. для группы ХТ, но разница не достигла статистической достоверности ( $p = 0,08$ ) [10]. Для пациентов с диким типом генов семейства RAS, начавших лечение с анти-EGFR средств, при прогрессировании заболевания возможно применение любого из препаратов антиангиогенной направленности. Понимание различий между бевацизумабом, афлиберцептом и рамуцирумабом поможет выбрать наиболее оптимальный режим терапии в зависимости от ранее проведенного лечения и коморбидности пациента. Дополнительным преимуществом всех этих препаратов является возможность их применения независимо от молекулярно-генетического профиля опухоли.

Основным отличием афлиберцепта и бевацизумаба от рамуцирумаба является воздействие на различные мишени. Так, основной точкой приложения бевацизумаба и афлиберцепта являются лиганды – ростовые факторы сосудистого роста, тогда как рамуцирумаб связывается с рецептором VEGFR2, препятствуя связыванию с ним лигандов. Действие афлиберцепта существенно шире, чем бевацизумаба, т. к. он, являясь «ловушкой» VEGF, обладает способностью блокировать не только VEGF A, что характерно для бевацизумаба, но дополнительно инактивирует VEGF B и PlGF. Роль двух последних факторов роста изучена недостаточно, но предполагается, что первый из них начинает активно продуцироваться при повреждении кровеносных сосудов, а плацентарный фактор роста обладает способностью активировать «аварийный» сигнальный путь при снижении уровня экспрессии VEGF A или при подавлении активности VEGFR2 антагонистом [11, 12].

Потенциальная возможность продолжить таргетную терапию бевацизумабом в режимах 2-й линии терапии после прогрессирования с включением данного агента в 1-ю линию лечения была изучена в рандомизированном исследовании III фазы ML18147 (TML) [13]. Исследование объединило 820 больных, которые после прогрессии на оксалиплатин- или иринотекан-содержащем режиме ХТ с добавлением бевацизумаба, в равных пропорциях разделялись на две группы, одна из которых со сменой режима ХТ продолжала получать таргетную терапию бевацизумабом, в отличие от второй. Основной целью была оценка общей продолжительности жизни. Исследование оказалось успешным – было продемонстрировано достоверное преимущество от продолжения терапии бевацизумабом (HR 0,01;  $p = 0,0062$ ). Два других антиангиогенных агента – рамуцирумаб и афлиберцепт исследовались в рамках 2-й линии терапии с единым режимом ХТ FOLFIRI. В исследование RAISE были включены 1072 пациента, которые прогрессировали на фоне ХТ на основе оксалиплатина [14]. Основная группа пациентов получала комбинацию FOLFIRI с добавлением рамуцирумаба. В результате авторам удалось продемонстрировать преимущество комбинированной терапии, хотя относительное снижение риска смерти составило лишь 16% (HR 0,84;  $p = 0,02$ ). При подгрупповом анализе было выяснено, что меньше от такой комбинации выигрывали мужчины и пациенты с изолированным поражением печени.

**Возможные опции таргетной терапии мКРР предполагают возможность применения двух классов препаратов: блокирующих процесс ангиогенеза или блокирующих рецептор эпидермального ростового фактора в случае дикого типа генов семейства RAS**

Еще более масштабное рандомизированное исследование III фазы VELOUR ( $n = 1226$ ) оценивало возможность увеличения продолжительности жизни больных мКРР при добавлении ко 2-й линии терапии FOLFIRI препарата

широкой антиангиогенной направленности афлиберцепта. Как и в предыдущем исследовании, пациенты при прогрессии на терапии оксалиплатином в сочетании с фторпиримидинами при включении в протокол VELOUR рандомизировались на 2 группы, одна из которых получила дополнительно терапию афлиберцептом 4 мг/кг каждые 2 нед. При анализе полученных результатов у всей популяции включенных пациентов было отмечено достоверное преимущество в отношении ОВ в экспериментальной группе (HR 0,81;  $p = 0,0032$ ). При длительном наблюдении оказалось, что выигрыш от комбинации ХТ с афлиберцептом увеличивается, и более чем у 20% больных отмечалось долгосрочное преимущество от добавления таргетного агента. В последующие годы были проведены различные подгрупповые анализы с целью выявления подгрупп пациентов, которые могут получить максимальный выигрыш от применения афлиберцепта. Оказалось, что общая выживаемость не зависела от прогрессирования на 1-й линии ХТ (менее 9 мес. или более 9 мес.) [16], но не после адъювантной ХТ [17], а также независимо от предшествующей терапии бевацизумабом. А группа максимальной эффективности представлена больными при статусе ECOG 0 и любом числе зон метастазирования или ECOG 1 и наличии не более 2 зон метастатического поражения [18]. У этих больных зафиксирован HR 0,73, а МОВ составила 16,23 мес. Спектр нежелательных эффектов во всех вышеуказанных исследованиях был представлен класс-специфическими реакциями (артериальная гипертензия, протеинурия, артериальная и венозная тромбоземболия, перфорация). Однако при адекватной коррекции предсуществующей сосудистой патологии лечение может проводиться безопасно и длительно. С учетом полученных результатов обновленные рекомендации ESMO 2016 г. включают афлиберцепт как предпочтительную лечебную опцию у пациентов с мКРР в сочетании с режимом FOLFIRI, как не получавших ранее, так и леченных бевацизумабом в режимах 1-й линии терапии, а также у больных с быстрым прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии лечения.

**В масштабном исследовании EPIC, в котором одна группа больных получала в качестве 2-й линии монотерапию иринотеканом, а исследуемая группа – иринотекан в сочетании с цетуксимабом, медиана общей выживаемости составила 10,0 мес. и 10,7 мес. соответственно ( $p = 0,71$ )**

В качестве примера эффективности афлиберцепта приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка В., 57 лет. При ежегодном обследовании в марте 2016 г. выявлены изменения в печени (случайная находка). Дообследована, установлен диагноз: рак слепой кишки 4 ст., cT4N1M1 (билобарные метастазы в печени). Клинических проявлений заболевания нет, ECOG 0. Произведена биопсия опухоли слепой кишки, гистологическое заключение – аденокарцинома G1. При молекулярно-

генетическом исследовании выявлена мутация в 12 кодоне гена KRAS типа G12V.

По данным колоноскопии от 25.03.2016 г.: на границе слепой и восходящей кишки имеется опухоль протяженностью около 5 см, занимающая 2/3 окружности кишки с изъязвлением по поверхности.

**Основной точкой приложения бевацизумаба и афлиберцепта являются лиганды – факторы сосудистого роста, тогда как рамуцирумаб связывается с рецептором VEGFR2, препятствуя связыванию с ним лигандов**

МСКТ от 30.03.2016 г.: печень не увеличена, в обеих долях – множественные гиподенсные образования, максимальные размеры: в левой доле – в S2 15 x 14 мм, в правой доле – на границе S 5/6 самое крупное 45 x 32 x 41 мм с деформацией контуров печени. Отмечается неравномерное утолщение стенок слепой кишки, местами до 2 см, с распространением на начальные отделы восходящей ободочной кишки, а также на область илеоцекального клапана. Протяженность изменений – около 6 см. Визуализируются регионарные лимфоузлы до 12 x 17 мм.

Опухолевые маркеры от 24.03.2016 г.: РЭА – 12,8; СА 19-9 – 44,6.

С апреля 2016 г. проведено 6 курсов ПХТ XELOX + бевацизумаб. При обследовании после 3-го и 6-го курсов – стабилизация процесса, однако к 6-му курсу терапии зафиксирована периферическая полинейропатия 3-й степени. С учетом развившейся токсичности из режима исключен оксалиплатин. Продолжена поддерживающая терапия капецитабином и бевацизумабом до июня 2017 г. (в течение года).

При МСКТ от 13.06.2017 г. – отрицательная динамика: отмечено появление лимфоузлов в воротах печени 13 x 19 мм, выявлены множественные очаги по брюшине 12 x 18 мм. Печень не увеличена в размерах, очаг на границе S5/6 увеличился до 50 x 35 x 50 мм. С июня 2017 г. начата терапия 2-й линии – FOLFIRI + афлиберцепт.

МСКТ от 16.08.2017 г.: при сравнении с исследованием от 13.06.2017 г. отмечается уменьшение размеров и количества очагов в печени и размеров очагов по брюшине: в воротах печени лимфоузлы – до 10 мм (ранее – 13 x 19 мм), очаги по брюшине – от 5 до 7 мм (ранее – 12 x 18 мм). На границе S5/6 очаг уменьшился до 54 x 28 x 40 мм (ранее – 50 x 35 x 50 мм). Краниокаудальная протяженность опухоли по кишке прежняя – до 6 см (рис. 1, 3). С учетом отсутствия клинически значимой токсичности пациентке продолжена лекарственная терапия в прежнем объеме.

МСКТ от 28.09.2017 г.: протяженность изменений в слепой кишке уменьшилась до 52 мм (ранее – 60 мм). Количество образований на брюшине и их размеры уменьшились, некоторые – с наличием кальцинатов. Печень не увеличена. Сохраняются образования в обеих долях печени с прежними размерами, наибольшее – в S 5/6 – 45 x 28 мм (ранее – 54 x 28 x 40 мм) (рис. 2, 4). Таким образом, отмечена положительная динамика в рамках стабилизации про-

**Рисунок 1.** Первичная опухоль после 3 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт)



цесса. К 10-му курсу 2-й линии терапии из нежелательных реакций зарегистрирована гематологическая токсичность 2-й степени, не требующая применения колоние-стимулирующего фактора (КСФ); диарея 1-й степени; похудание; тромбоцитопения 2-й степени.

Наше клиническое наблюдение является иллюстрацией того, что комбинация FOLFIRI + афлиберцепт является эффективной лечебной опцией, в т. ч. у больных с крайне агрессивной формой мКРП (мутация в 12 кодоне гена KRAS типа G12V). Афлиберцепт проявляет активность даже в случае прогрессирования на бевацизумабе, вероятнее всего, благодаря большему спектру антиангиогенной активности. С учетом умеренной токсичности данный режим позволяет применять эффективное лечение даже в случае сохранения выраженной нейропатии после

**Рисунок 3.** Лимфатические узлы после 3 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт)



**Рисунок 2.** Первичная опухоль после 6 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт). Нарастание положительной динамики



ранее использованных лечебных комбинаций, включающих оксалиплатин.

Еще одним важным аспектом эффективности ХТ в сочетании с афлиберцептом является возможность достижения объективного ответа или стойкой стабилизации процесса, что позволяет у отдельных больных рассматривать возможность проведения хирургических вмешательств даже после 2-й линии терапии. Так, вызывают интерес результаты национального испанского исследования, представленные А.М. Martin et al. на конференции ASCO GI в 2018 г. [19]. Авторами опубликован анализ результатов лечения 32 пациентов из 26 испанских госпиталей, которым после прогрессирования на оксалиплатин-содержащих режимах проведено лечение комбинацией FOLFIRI в сочетании с афлиберцептом с последу-

**Рисунок 4.** Лимфатические узлы после 6 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт). Нарастание положительной динамики



ющим хирургическим лечением метастатических очагов. У 37,5% больных в режим предшествующей линии был включен бевацизумаб, а у 22% – цетуксимаб. Ранее 46,9% уже были выполнены резекции печени или легких. В рамках проведенного исследования после 2-й линии терапии хирургические вмешательства проводились по поводу метастазов в печени (46,9%), легких (25%), перитонеального канцероматоза (15,6%), метастазов в надпочечник (3,1%) и одновременное удаление метастазов в печени и очагов с брюшины (9,4%). В большинстве случаев лекарственная терапия сопровождалась частичным ответом (56,3%), а в 3,1% случаев достигнут полный ответ. У 40,6% пациентов зафиксирована длительная стабилизация процесса, что послужило обоснованием целесообразности проведения хирургического этапа. В большинстве случаев резекции носили характер R0 (75%), в 15,6% случаев – R1, в 9,4% – R2. При медиане наблюдения 21 мес. медиана ВБП после операции составила 8 мес. Медиана ОВ достигнута не была, а среднее время жизни составило 37,3 мес. Авторы не отметили разницы в данных показа-

телях в зависимости от локализации первичного очага и сделали вывод о том, что исследованный комбинированный подход обеспечивает обнадеживающие результаты и может быть приемлемой опцией для отобранной группы больных с олигометастатической болезнью. Аналогичный анализ клинических наблюдений из реальной практики Германии представлен Н.В. Tessen et al. [20]. Повторная резекция метастазов была выполнена у 217 пациентов, получивших лекарственную терапию с включением афлиберцепта. Подобный подход позволил обеспечить медиану ОВ 54,5 мес.

Таким образом, следуя основной стратегии в формировании лечебного плана в каждой отдельно взятой клинической ситуации, используя последовательно наиболее рациональные режимы лекарственной терапии, можно обеспечить клинически значимые результаты даже у больных с метастатической формой КРП.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. /Kaprin AD, Starinsky VV, et al. The state of cancer care in Russia, 2017. M., 2018
- American Cancer Society. Colorectal Cancer. <http://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>. Accessed October 27, 2015.
- Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: Evidence in Terms of Response Rate. *J. Clin. Oncol*, 1992, 10: 896-903.
- Vernook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s suppl): Abstr LBA3.
- Schmoll HJ et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*, 2012, 23: 2479-2516.
- Van Cutsem E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2016, 27: 1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235.
- Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014; 25 Suppl 3: iii1-9. doi: org/10.1093/annonc/mdl260.
- Sobrero AF et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2008 May 10, 26(14): 2311-2319.
- Seymour MT et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol*, 2013 Jul; 14(8): 749-759. Peeters M et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2014, 25: 107-116.
- Peeters M et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2014, 25: 107-116.
- Li X et al; VEGF B a survival or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr*, 2009, 3(4): 322-327.
- Fan Zhang et al. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. *PNAS*, 2009; 106: 6152-6157.
- Arnold et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). *J Clin Oncol*, 2012, Li. Cell Adhesion & Migration (suppl): abstract CRA3503.
- Taberero J et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 499-508 (updated 16:e262).
- Van Cutsem E et al. Addition of Afibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3499-3506.
- Mitchell et al. Evaluation of the Effect of Afibercept on OS by Timing of First-Line Disease Progression: A Post-Hoc Analysis of the VELOUR Trial. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl2): abstract P-0226.
- Van Cutsem E et al. Afibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *Target Oncol*, 2016, 11: 383-400; epub. doi: 10.1007/s11523-015-0402-9.
- Chau et al. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with afibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer*, 2014; 14: 605.
- Martin AJM, Casado AR, Millan PI et al. Colorectal metastases resection after FOLFIRI-Afibercept (FA) in oxaliplatin-refractory patients. ASCO GI, 2018.
- Tessen HW et al. The colorectal carcinoma – treatment research and treatment reality in oncology practices (Anti-VEGF or Anti-EGFR therapies). *Annals of Oncology*, 2016, 27(6): 498. doi: org/10.1093/annonc/mdw370.46.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Болотина Лариса Владимировна** – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», Москва, Россия

**Каприн Андрей Дмитриевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», Москва, Россия