

Трехлетние результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

К.К. Лактионов✉, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru
К.А. Саранцева, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com
Д.И. Юдин, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru
В.В. Бредер, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru
Е.В. Реутова, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru
К.П. Лактионов, e-mail: Laktionov.K@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на успехи последних лет в лечении НМРЛ, до сих пор не удалось достигнуть хороших результатов долгосрочной выживаемости. Создание ингибиторов контрольных точек иммунного ответа изменило подходы к лечению распространенных онкологических заболеваний, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Ниволумаб, ингибитор PD-1-рецептора, одобренный для лечения НМРЛ, показал преимущество в выживаемости по сравнению со стандартной терапией в рандомизированных исследованиях III фазы. В настоящий момент во всем мире растет число пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, включая ниволумаб. Опыт врачей в обычной клинической практике часто отличается от опыта в контролируемых клинических исследованиях. Целью этого анализа является оценка применения ниволумаба в реальной клинической практике. Результаты: проанализирована общая выживаемость у 76 пациентов метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию ниволумабом в период с 2015 по 2019 г. Минимальное время наблюдения составило 1,6 мес. Медиана общей выживаемости составила 7,6 мес. (5,92-9,41, ДИ 95%). Однолетняя выживаемость – 35%, при этом 3-летняя выживаемость составила 25%. У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 42% пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4-й ст., что свидетельствует о благоприятном профиле токсичности. Заключение: полученные нами результаты коррелируют с данными клинических исследований.

Ключевые слова: иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек, ниволумаб

Для цитирования: Лактионов К.К., Саранцева К.А., Юдин Д.И., Бредер В.В., Реутова Е.В., Лактионов К.П. Трехлетние результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. *Медицинский совет*. 2019;(19):16-21. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-16-21.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Three-year results of application of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Konstantin K. Laktionov✉, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru
Kseniya A. Sarantseva, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com
Denis I. Yudin, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru
Valeriy V. Breder, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru
Elena V. Reutova, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru
Konstantin P. Laktionov, e-mail: Laktionov.K@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of death from cancer worldwide. Despite the success over recent years in the treatment of NSCLC it has not yet been able to achieve good long-term survival. The development of immune checkpoint

inhibitors has altered the landscape of treatment of advanced cancers, including non-small cell lung cancer (NSCLC). Nivolumab is the PD-1 inhibitor approved for the treatment of NSCLC to show a survival benefit in a randomised phase III trials. The experience of physicians in routine clinical practice is often different from those in a controlled clinical trial setting. The purpose of this analysis is to evaluate nivolumab use in real world setting. Results: The general survival at 76 patients by metastatic NSCLC receiving an immunotherapy nivolumab during the period from 2015 to 2019 is analysed. The minimum time of observation was 1.6 months. The median of the general survival made 7.6 months (5.92-9.41. DI 95%). The one-year survival - 35%, at the same time 3-year survival was 25%. At patients with the objective answer the median of the general survival was not reached. Immuno-mediated adverse events developed in 42% of patients, but only 6.6% showed the development of adverse events of 3-4 degrees, which indicates a favorable toxicity profile. Conclusion: the results received by us correlate with data of clinical trials.

Keywords: immunotherapy, non-small cell lung cancer, checkpoint inhibitors, nivolumab

For citation: Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Yudin D.I., Breder V.V., Reutova E.V., Laktionov K.P. Three-year results of application of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):16-21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-16-21.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммунотерапия прочно вошла в практику лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Накоплен значительный опыт применения ингибиторов PD-1, в частности ниволумаба, у пациентов с НМРЛ, прогрессирующих на фоне предшествующей платиносодержащей терапии.

Его эффективность была доказана в целом ряде международных исследований. На сегодняшний день опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за пациентами в исследовании CA209-003 и 3-летнего наблюдения в регистрационных исследованиях CheckMate-017 и CheckMate-057. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе в общей выживаемости и времени без прогрессирования ниволумаба над химиотерапией. При этом у определенной группы больных возможно достичь длительной устойчивой ремиссии и высокого качества жизни. По данным исследования I фазы CA 209-003, 5-летняя ОВ составила 16% для всех пролеченных пациентов (N = 129); этот показатель был одинаковым для плоскоклеточного (16%) и аденогенного (15%) вариантов НМРЛ. Из переживших 5-летний рубеж большинство (88%) были активными курильщиками или курили ранее [1].

В рандомизированные исследования III фазы CheckMate-017 и CheckMate-057 включались пациенты с плоскоклеточным (n = 272) или неплоскоклеточным (n = 582) НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии (2+ линия терапии). Все пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу с ниволумабом (3 мг/кг через каждые 2 недели) или доцетакселом (75 мг/м² каждые 3 недели). Минимальное последующее наблюдение за выживаемостью составило 24,2 месяца. Было показано, что общая двухлетняя выживаемость с применением ниволумаба в сравнении с доцетакселом составила 23% (95% ДИ, 16–30%) против 8% (95% ДИ, 4–13%) в плоскоклеточном НМРЛ и 29% (95% ДИ, от 24% до 34%) против 16% (95% ДИ, от 12% до 20%) при аденокарциноме [2]. Относительное снижение риска смерти от приема ниво-

лумаба по сравнению с доцетакселом оставалось таким же, как и в первичных анализах. Длительные ответы наблюдались в группах с ниволумабом: у 10 (37%) больных из 27 с подтвержденным ответом на терапию при плоскоклеточном раке и у 19 (34%) из 56 при аденокарциноме ответ сохранялся после минимального наблюдения в течение 2 лет. Ни у одного пациента, ни в одной из групп с доцетакселом не было зафиксировано длительного ответа на лечение [2]. В объединенном анализе относительное снижение риска смерти от приема ниволумаба по сравнению с доцетакселом составило 28% (отношение рисков 0,72; 95% ДИ от 0,62 до 0,84), а частота связанных с лечением нежелательных явлений была ниже при приеме ниволумаба по сравнению с доцетакселом (3–4-й ст. 10% против 55%). Отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности симптомов болезни у пациентов в группе ниволумаба, улучшение показателей качества жизни [3].

В 2019 году на конгрессе AACR были представлены данные 4-летней выживаемости в обоих исследованиях (CheckMate017; CheckMate057). Было показано, что у пациентов с достигнутым объективным эффектом в течение 6 месяцев от момента начала терапии риск смерти снижался на 82%. Однолетняя выживаемость в группе с объективным ответом составила 81% против 62% в аналогичной группе с доцетакселом, 2-летняя – 63% и 38%, а 3-летняя 61% и 26% соответственно.

Преимущество иммунотерапии при назначении в качестве второй и последующих линий терапии было показано в исследованиях с другим препаратом этой группы – пембролизумабом (KEYNOTE 010), а также ингибитором PD-L1 атезолизумабом в исследовании ОАК.

Учитывая, что в России препарат ниволумаб был зарегистрирован в конце 2016 года, опыт его применения в российской популяции пациентов пока невелик и не так много больных получают его длительное время. Ранее мы публиковали результаты однолетнего наблюдения за больными, получавшими ниволумаб в отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. Назначение препарата стало возможным с лета

2015 года в рамках программы расширенного доступа к препарату по жизненным показаниям. На сегодняшний день мы готовы представить результаты 3-летнего анализа. Срез базы на момент марта 2019 года. Медиана протективности составила 33,8 месяцев. Целью данной работы является представление результатов по эффективности и безопасности применения нового подхода к лечению НМРЛ во второй линии в российской популяции пациентов. Перед нами стояла задача на основании проведенного анализа оценить эффективность и безопасность иммунотерапии ниволумабом в условиях реальной клинической практики на неселективной группе больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2019 год в отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ лечение препаратом ниволумаб проведено 76 пациентам, ранее получившим химиотерапию по поводу диссеминированного НМРЛ. В анализ включены только пациенты из ранее описанной группы [4]. Допускалось включение больных с первично-множественными злокачественными опухолями, при условии, что они достигли полной ремиссии не менее чем за год до начала исследования и не нуждались в дополнительном лечении во время исследования.

Терапия ниволумабом проводилась внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до наступления прогрессии заболевания или развития непереносимой токсичности. Не допускалась модификация дозы ниволумаба.

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее в себя компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ или компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга, сканирование костей скелета. При необходимости выполнялось ПЭТ-исследование.

Определение уровня гормонов щитовидной железы производилось после каждых трех введений препарата. Дополнительные методы обследования, такие как ЭКГ, ЭхоКГ, консультация терапевта и др., выполнялись при наличии или появлении показаний к их проведению.

Оценка НЯ проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0).

Ответ на лечение со стороны опухоли оценивали с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) версии 1.1 на 9-й неделе, затем через каждые 6 недель.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23.0 на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера.

Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди включенных в исследование пациентов преобладали мужчины с диссеминированным процессом, в основном уже получившие как минимум 1 линию системной терапии (табл. 1). У подавляющего большинства больных статус экспрессии PD-L1 не определялся, так как для назначения препарата ниволумаб не требуется определения этого биомаркера. Однако нами был выполнен ретроспективный анализ уровня экспрессии у 12 больных, при котором в 6 случаях уровень экспрессии оказался менее 1%, в 3 случаях экспрессия оставила 5–7%, и у 3 больных выявлен уровень экспрессии более 80%.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию препаратом ниволумаб (n = 76)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients receiving Nivolumab therapy (n = 76)

Параметры		
Пол, n (%)	Мужской	57 (75%)
	Женский	19 (25%)
Возраст, медиана (диапазон)	61 (33-86)	
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	37 (48,6%)
	Плоскоклеточный	37 (48,6%)
	Смешанный	2 (2,6%)
Статус PD-L1 экспрессии, n (%)	Положительный	16 (21,1%)
	Отрицательный	10 (13,2%)
	Не определяли	50 (65,7%)
Линии терапии ниволумабом	2	31 (40,8%)
	3	21 (27,6%)
	4+	24 (31,6%)

У 55 пациентов (в том числе у пациентов с плоскоклеточным гистотипом опухоли) ранее было проведено молекулярно-генетическое исследование на выявление генетических нарушений. У 11 (20%) из них были выявлены генетические перестройки: 4 пациента – положительный статус по мутации в гене KRAS, у 6 – определялась мутация в гене EGFR и в одном случае отмечалась амплификация гена HER2/new. Стоит отметить, что ни в одном случае назначения иммунотерапии пациентам с мутацией гена EGFR и HER2/new не было достигнуто объективного ответа на лечение и удовлетворительного контроля болезни. При этом у пациентов с мутацией гена KRAS на момент среза данных только в одном случае было выявлено прогрессирование

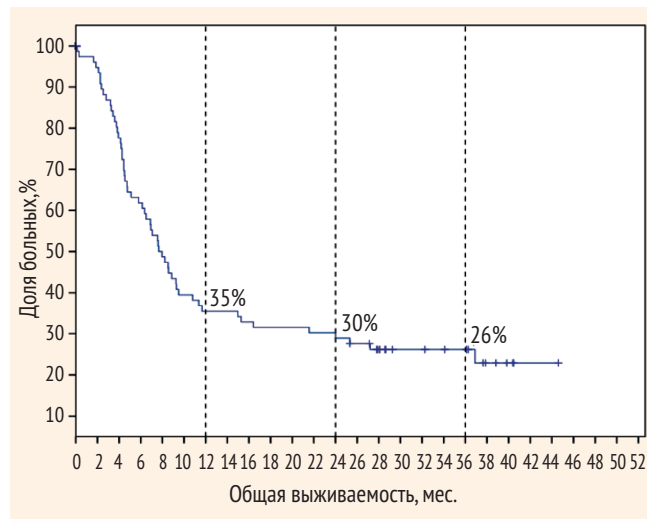
заболевания после 24 мес. лечения, еще в 3 – сохранялся достигнутый частичный ответ и лечение продолжалось.

Медиана продолжительности лечения ниволумабом составила 2,1 месяца. Пять человек продолжают иммунотерапию в среднем уже более 3 лет. Оценка эффективности лечения проведена у 72 больных (в 4 случаях оценка эффекта не производилась в связи с резким ухудшением состояния). Всего было зарегистрировано 4 полных (5,6%) и 7 частичных ремиссий (9,7%). На момент анализа 3 пациента с частичной регрессией умерли (2 от прогрессирования заболевания, 1 от острой сердечной недостаточности). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 35 больных (48,6%). Объективный ответ составил 15,3%, контроль над опухолью – 63,9%. У 26 (36,1%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Медиана общей выживаемости составила 8,4 мес. (1,63-44,30; ДИ 95%). Однолетняя выживаемость составила 35%, при этом 3-летняя выживаемость составила 26%, что даже несколько превышает данные показатели, полученные в ходе клинических исследований (рис. 1). У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. Однолетняя выживаемость составила 82% против 30% в группе со стабилизацией, двухлетняя выживаемость составила 70% и 24% соответственно (рис. 2). Различия статистически значимы.

● **Рисунок 1.** 3-летняя общая выживаемость больных, получавших ниволумаб в качестве 2-й и последующих линий терапии

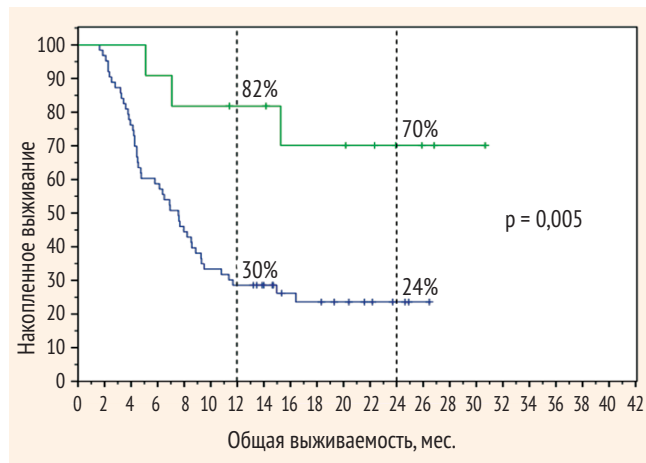
● **Figure 1.** 3-year total survival rate of patients receiving nivolumab as 2nd and subsequent therapy lines



У 6 пациентов на момент включения в исследование было проведено лечение по поводу второй опухоли, в том числе базалиомы, рака щитовидной железы, рака слизистой дна полости рта. Еще у 3 больных уже в процессе лечения были выявлены рак толстой кишки в полипе, рак почки и рак предстательной железы. В двух

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в группах с достигнутым объективным ответом и со стабилизацией процесса

● **Figure 2.** Total survival rate in groups with achieved objective response and process stabilization



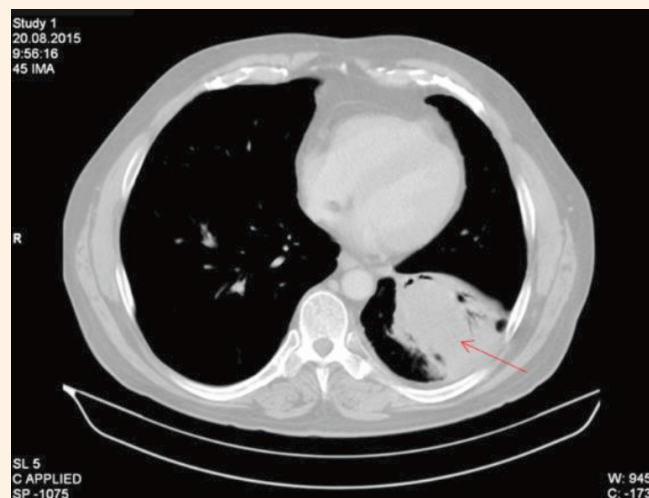
последних случаях, на момент выявления второй опухоли, пациенты уже около года не получали ниволумаб при сохраняющемся эффекте, что позволило начать химиотерапию и гормональную терапию соответственно. Полип кишки был удален эндоскопически, но потребовалось прекращение иммунотерапии. При дальнейшем наблюдении у пациента реализовался полный эффект.

При подгрупповом анализе назначения ниволумаба в качестве различных линий терапии препарат показал почти равную эффективность в отношении частоты объективного ответа (рис. 3). Частота ответов составила 14,3% (n = 4) при назначении во 2-й линии, 14,3% (n = 3) – в 3-й линии и 17,4% (n = 4) в 4-й и последующих линиях терапии. Контроль над опухолью достигался в 75% и 71,4% случаев при назначении во 2-й и 3-й линии, но при назначении в качестве 4+ линии терапии этот показатель снизился до 47,8%.

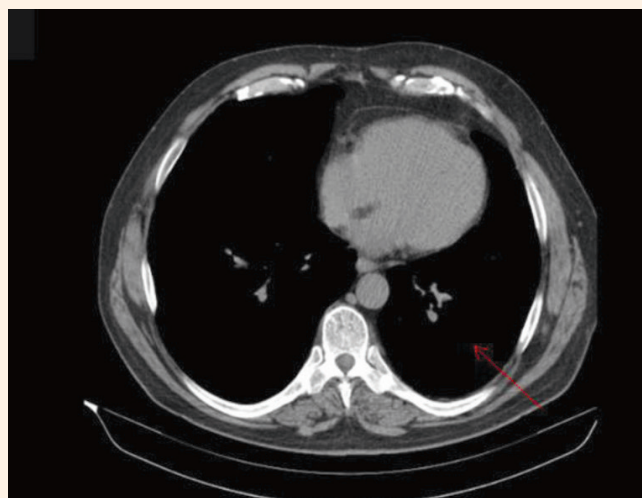
В группе плоскоклеточного рака иммунотерапия чаще всего назначалась во 2-ю линию лечения (62,2%), в то время как в группе аденокарциномы иммунотерапия чаще назначалась в качестве 4-й и последующих линий лечения (54,1%).

Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 42% пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4 ст. (табл. 2). Наиболее часто выявлялись отклонения лабораторных показателей периферической крови, пневмониты (n = 5), кожная токсичность (n = 4) и тиреоидиты (n = 8). К редким НЯ можно отнести центральную нейротоксичность 3 ст. Стоит отметить, что почти во всех случаях развития пневмонитов одновременно было зафиксировано и прогрессирование заболевания. Развитие НЯ наблюдалось как после 1 введения препарата, так и после 13 месяцев терапии (рис. 4). Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось в 7,9% случаев. При этом после 1 года наблюдения НЯ у пациентов зафиксированы не были.

- **Рисунок 3.** Клинический пример полного ответа у пациента с плоскоклеточным раком легкого IV стадии на фоне иммунотерапии ниволумабом. Длительность времени без прогрессирования 40 мес. (по состоянию на март 2019 г.)
- **Figure 3.** Clinical example of a complete response in a patient with mild stage IV squamous cell lung cancer during immunotherapy with nivolumab. Duration of time without progression of 40 months. (as of March 2019)



20.08.2015
До начала лечения



01.06.2017
После 39 циклов

- **Таблица 2.** Наиболее часто встречающиеся иммуно-опосредованные НЯ

● **Table 2.** The most common immune-mediated AE

Нежелательное явление	1–2 степень	3–4 степень	Потребовало прекращения терапии
Пневмонит	5 (6,6%)	3 (4%)	5 (6,6%)
Кожная токсичность	4 (5,3%)	1 (1,3%)	0
Диарея	2 (2,65)	0	0
Тромбоцитопения	8 (10,5%)	0	0
Гипертиреоз	5 (6,6%)	0	0
Гипотиреоз	3 (3,9%)	0	0
Нейротоксичность	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 является одним из обязательных этапов лечения больных диссеминированным НМРЛ. Данные международных клинических исследований свидетельствуют о неоспоримом преимуществе назначения иммунотерапии по сравнению со стандартной химиотерапией НМРЛ и ряда других злокачественных опухолей [5–7]. Очень важно отметить, что при применении иммунотерапии изменились подходы к оценке эффективности, ключевыми точками оценки стали ОБ и контроль над опухолевым процессом [7]. С 2017 года иммунотерапия стала доступна широкому кругу практикующих онкологов, однако опыт только накапливает-

- **Рисунок 4.** Буллезно-геморрагический дерматит, развившийся через 13 месяцев от начала иммунотерапии ниволумабом

● **Figure 4.** Bullous hemorrhagic dermatosis developed 13 months after the start of nivolumab immunotherapy



ся и зачастую не проходит должного статистического анализа. Наш опыт применения ниволумаба у пациентов с НМРЛ в рутинной практике свидетельствует о том, что и при отдаленной оценке препарат эффективен и безопасен, хорошо переносим и даже при назначении в 3+ линию позволяет достигнуть долгосрочного контроля над ростом опухоли почти у половины больных (47,3%).

В РФ иммунотерапия является стандартом лечения 2-й линии у пациентов, прогрессирующих на платино-содержащей химиотерапии все зависимости от уровня экспрессии PD-L1.



Поступила / Received 07.08.2019
Отрецензирована / Review 11.09.2019
Принята в печать / Accepted 17.09.2019

Список литературы / References

1. Gettinger S., Horn L., Jackman D. et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(17):JCO2017770412. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0412.
2. Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M. et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062
3. Reck M., Taylor F., Penrod J.R., DeRosa M., Morrissey L., Dastani H., Orsini L., Gralla R.J. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol*. 2018;13(2):194-204. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.029.
4. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Реутова Е.В., Юдин Д.И., Лактионова Л.В. Результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике. *Вопросы онкологии*. 2017;63(5):724-728.
5. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Reutova E.V., Yudin D.I., Laktionova L.V. Results of nivolumab use in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Cancer Research Center. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2017;63(5):724-728. (In Russ.)
6. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Округлова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2016;3(3):17-24. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24.
7. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Okruglova M.A., Peregodova M.V. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumours*. 2016;3(3):17-24. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24.
8. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A. et al. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1341-1367. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292.
9. Chae Y.K., Pan A., Davis A.A., Raparia K., Mohindra N.A., Matsangou M., Giles F.J. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin Lung Cancer*. 2016;17(5):350-361. doi: 10.1016/j.clcl.2016.03.011.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 торако-абдоминального отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: yudinden@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: vbreder@yandex.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: Laktionov.K@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Kseniya A. Sarantseva, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Konstantin P. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: Laktionov.K@mail.ru