

## Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения)

Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, С.Н. Кабанов, Н.А. Абрамова, М.А. Теплякова✉, [teplyakova0308@gmail.com](mailto:teplyakova0308@gmail.com), Н.М. Тихановская, К.А. Новоселова, А.А. Льянова, Л.А. Рядинская, В.С. Мягкова, Ф.В. Алиева, Е.А. Калабанова, Я.В. Светицкая, Н.Ю. Саманева, А.В. Тишина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### Резюме

В последние несколько лет развитие нового направления противоопухолевой лекарственной терапии – применение ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на PD-1/PD-L1 и CTLA-4, – в значительной степени изменило подходы к лечению опухолей. Блокатор PD1 ниволумаб в основных регистрационных клинических исследованиях привел к улучшению общей выживаемости, в т. ч. при метастатической меланоме, обладая при этом благоприятным профилем токсичности. Однако эффективность препарата в когорте больных с метастазами меланомы в головной мозг изучена недостаточно, поскольку критерии включения для большинства клинических исследований не предусматривают привлечение таких пациентов. Иммуноопосредованная токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек в настоящее время хорошо изучена. Тем не менее случаи кожной токсичности достаточно редки и представляют определенные сложности для дифференциальной диагностики и лечения. В статье приведены два случая эффективного лечения пациентов с генерализованной BRAFwt и BRAFmut меланомой кожи препаратом ниволумаб. Первый представляет интерес наличием у пациента метастазов в головном мозге. На фоне терапии ниволумабом достигнута полная регрессия интракраниальных метастазов с длительным сохранением эффекта. Второй случай, кроме эффективного лечения, демонстрирует редкое проявление кожной токсичности – витилиго кожи лица и верхних конечностей.

**Ключевые слова:** ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб, метастатическая меланрома, метастазы в головной мозг, иммуноопосредованная токсичность, витилиго

**Для цитирования:** Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Льянова А.А., Рядинская Л.А., Мягкова В.С., Алиева Ф.В., Калабанова Е.А., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Тишина А.В. Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения). *Медицинский совет.* 2021;(9):64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Some aspects of nivolumab administration in treatment for metastatic melanoma (clinical cases)

Lubov Yu. Vladimirova, Irina L. Popova, Nataliya A. Abramova, Kristina A. Novoselova, Lyudmila A. Ryadinskaya, Natalya M. Tikhanovskaya, Aza A. Lyanova, Maria A. Teplyakova✉, [teplyakova0308@gmail.com](mailto:teplyakova0308@gmail.com), Valeria S. Myagkova, Faina V. Alieva, Anna Eh. Storozhakova, Elena A. Kalabanova, Sergey N. Kabanov, Natalya Yu. Samanewa, Yana V. Svetitskaya, Anna V. Tishina  
National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

### Abstract

The development of a new direction in anticancer medical therapy – the use of immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 – has significantly changed the approach to tumor treatment in the last few years. The PD1 blocker nivolumab in major registered clinical trials improved overall survival, including in metastatic melanoma, with a favorable toxicity profile. However, its efficacy in patients with brain metastases from melanoma was poorly studied, since the inclusion criteria for most clinical trials do not envisage recruiting such patients. The immune-mediated toxicity of immune checkpoint inhibitors is currently well enough studied. However, cases of cutaneous toxicity are quite rare and present certain difficulties for differential diagnosis and treatment. This article presents two cases of effective nivolumab treatment in patients with generalized BRAFwt and BRAFmut cutaneous melanoma. The first case is of interest due to the presence of brain metastases in the patient. Nivolumab therapy helped achieving complete regression of intracranial metastases with the long-term effect. The second case, in addition to effective treatment, demonstrates a rare manifestation of skin toxicity – vitiligo on the face and upper extremities.

**Keywords:** immune checkpoint inhibitors, nivolumab, metastatic melanoma, brain metastases, immune-mediated toxicity, vitiligo

**For citation:** Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Popova I.L., Kabanov S.N., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Tikhanovskaya N.M., Novoselova K.A., Lyanova A.A., Ryadinskaya L.A., Myagkova V.S., Alieva F.V., Kalabanova E.A.,

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest

## ВВЕДЕНИЕ

Меланома – одна из самых агрессивных злокачественных опухолей, характеризующаяся быстрым ростом и склонностью к раннему метастазированию. Заболеваемость меланомой неуклонно растет во всем мире, включая Россию. В РФ распространенность меланомы за последние 10 лет возросла с 44,5 на 100 000 населения в 2009 г. до 66,9 на 100 000 населения в 2019 г. [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 132 000 новых случаев меланомы. ВОЗ прогнозирует прирост заболевания на 25% к 2025 г. [2]. Доля меланомы среди заболеваний эпидермиса и дермы составляет всего 1%, но это самая злокачественная опухоль, чаще других приводящая к метастазированию и смерти. Прогноз при наличии отдаленных метастазов крайне неблагоприятный: общая годовая выживаемость при метастазах в коже, подкожной клетчатке и нерегионарных лимфатических узлах составляет 62%, при метастазах в легких – 53%, при других висцеральных метастазах либо при повышении уровня лактатдегидрогеназы – 33% [3].

Метастазы в головной мозг являются достаточно частым проявлением меланомы кожи, основной причиной неврологических осложнений и, как правило, приводят к смерти пациентов [4]. Зачастую данный вид метастазирования способствует хроническому болевому синдрому, который ассоциируется с более злокачественным течением заболевания [5]. Основным подходом к лечению метастазов в головной мозг по-прежнему являются локальные методы воздействия: хирургическая резекция, стереотаксическая радиохирургия (СР) и/или тотальное облучение головного мозга (ТОГМ). Цитотоксическая химиотерапия не играет значимой роли в лечении таких пациентов [6].

Таргетные препараты, такие как ингибиторы BRAF, продемонстрировали эффективность у пациентов с бессимптомными метастазами в мозг, но только при наличии мутации BRAF V600E или V600K (BRAFmut) [7, 8]. За последние несколько лет более глубокое понимание опухолевого иммунитета привело к успешному развитию иммунотерапии и полностью изменило подходы к лечению опухолей. Другая группа таргетных препаратов – ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), нацеленные на PD-1/PD-L1 и CTLA-4, – продемонстрировали исключительную противоопухолевую активность при многочисленных солидных и гематологических злокачественных новообразованиях, что привело к заметному увеличению выживаемости [9–12]. Вслед за ипилимумабом ингибиторы PD-1 пембролизумаб и ниволумаб стали препаратами первой линии для лечения метастатической меланомы [13], в т. ч. и при BRAFwt-меланоме. Однако их эффективность при метаста-

зировании именно в головной мозг еще недостаточно изучена. Ниволумаб – антитело, блокирующее белок PD-1 программируемой гибели клеток, которое подавляет толерантность к цитотоксическим Т-лимфоцитам, – был впервые одобрен для применения в России в 2016 г. [14, 15]. Препарат продемонстрировал убедительное преимущество по показателям общей и безрецидивной выживаемости практически во всех рандомизированных исследованиях. В то же время, поскольку пациенты с метастазами в головной мозг не включались в большинство из этих исследований, данные об эффективности ниволумаба у данной когорты пациентов на сегодняшний день ограничены.

Проводились ретроспективные анализы эффективности ИКТ при метастазах различных солидных опухолей в головной мозг, в т. ч. меланомы [16]. Первые проспективные отчеты об использовании иммунотерапии при метастазах в мозг были представлены по результатам крупных исследований III фазы, таких как CheckMate-012 (NCT01454102) и Checkmate-017 (NCT01642004), в которые были включены пациенты с бессимптомными метастазами в мозг, однако непосредственная эффективность в отношении интракраниальных метастазов в данных исследованиях не представлена [17, 18]. В исследование фазы II CheckMate-204 (NCT02320058), представленное на ASCO-2017, были включены 90 пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в головной мозг, один из которых как минимум мог быть измерен (0,5–3,0 см) [19]. Пациенты получали комбинацию ниволумаба с ипилимумабом в течение четырех циклов (ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 нед.), а затем ниволумаб в поддерживающем режиме. В случае возникновения токсичности 3-й или 4-й степени комбинированная терапия прекращалась, а после разрешения проявлений токсичности был продолжен ниволумаб в качестве поддерживающей терапии. Авторы представили результаты оценки эффекта у 75 пациентов с метастазами меланомы в головной мозг. 35% (26 из 75 пациентов) получили только 4 цикла комбинации ИКТ, 51% (38 из 75 пациентов) получили ниволумаб в качестве поддерживающей терапии. Частота объективного интракраниального ответа составила 56%, при этом у 19% пациентов наблюдался полный ответ. Исследование II фазы ABC (NCT02374242), также представленное на ASCO-2017, позволяет оценить эффективность именно ниволумаба при метастазах меланомы в головной мозг [20]. В этом исследовании сравнивалась эффективность ниволумаба в монорежиме и его комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии пациентов с данной патологией. Пациенты первой группы получали 4 индукционных курса комбинацией ингибиторов ИКТ с последующей поддерживающей терапией ниволумабом, второй группы – только ниволумаб. В отдельную, третью

группу включались пациенты после прогрессирования метастазов меланомы в головной мозг после локальной терапии, с активной неврологической симптоматикой или лептоменингеальным карциноматозом. Эти пациенты получали монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Авторы представили результаты лечения 66 пациентов со средним периодом наблюдения 14 мес. Общая шестимесячная выживаемость в сравниваемых группах составила 76, 59 и 44% соответственно.

Ингибиторы ИКТ приводят к нежелательным явлениям, которые в совокупности известны как иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ). Известно, что комбинации антиCTLA4 и антиPD1 ИКТ обладают большей эффективностью, но и более выраженной иммуноопосредованной токсичностью. Например, в исследовании ABC использование комбинации ипилимумаба и ниволумаба сопровождалось и более частым возникновением иНЯ 3–4-й степени в сравнении с группами монотерапии (68 и 40% соответственно) [20].

Кожные НЯ наблюдаются у 40% пациентов, получающих таргетную иммунотерапию: это зуд, неспецифическая сыпь, лихеноидная реакция, экзема, псориазиформный дерматит, буллезный пемфигоид и витилиго [21]. Данные иНЯ редко требуют отмены терапии, коррелируют с частотой противоопухолевого ответа и благоприятным прогнозом с точки зрения выживаемости без прогрессирования у пациентов с меланомой [22]. Витилиго является достаточно редким осложнением иммунотерапии ингибиторами ИКТ. По данным ретроспективного исследования, среди 2 954 пациентов с меланомой витилиго наблюдалось у 2,8% пациентов – это выше, чем распространенность в общей популяции (0,4–2%) [23]. Именно появление витилиго у пациентов с метастатической меланомой является прогностическим фактором более длительной выживаемости [24, 25]. По данным некоторых исследований, после лечения антиPD1-ингибиторами ИКТ совокупная частота витилиго может достигать 9,6–25% [26, 27].

В связи с ожидаемым ростом числа пациентов, получающих терапию ингибиторами ИКТ, для врачей важно знать о терапевтических возможностях данных препаратов и связанных с ними редких нежелательных явлениях. Ограниченное количество имеющихся в международной базе данных относительно эффективности ингибиторов ИКТ при метастазах в головной мозг и редких проявлениях иммуноопосредованной токсичности определило актуальность случаев из практики, которые, с согласия пациентов, мы хотим предложить вниманию читателей.

### Клинический пример 1

Пациент С. 59 лет отметил рост врожденного образования на коже поясничной области после травмы, обратился в наше учреждение в апреле 2018 г.

При СРКТ патологических изменений со стороны головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не выявлено.

14.05.2018 г. выполнено удаление образования на коже поясничной области слева. Гистологически – меланома, преимущественно из эпителиоподобных клеток с изъяз-

влением, лимфолейкоцитарной инфильтрацией и небольшим количеством пигмента, обширными очагами некроза с инвазией сосудистых пространств, инвазия 3-й степени по Кларку, толщина 12 мм по Бреслоу, удалена в пределах здоровых тканей. При анализе соматических мутаций в гене BRAF обнаружена мутация V600E в 15-м экзоне.

В результате проведенного обследования и хирургического лечения установлен диагноз «(C43.7) Меланома кожи поясничной области слева BRAFmut pT4bN0M0, St IIc, клиническая группа 2». В июне-июле 2018 г. проведена дистанционная гамма-терапия на пахово-бедренные лимфоузлы слева до СОД 48 изоГр. Рекомендованную адьювантную терапию интерфероном 2-альфа пациент не получал.

В декабре 2018 г. пациент обратился повторно с жалобами на кашель и боли в грудной клетке, а также отметил появление подкожных образований правой верхней конечности. При контрольной СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза выявлены множественные метастатические очаги в легких с обеих сторон (справа до 0,7 см, слева до 0,6 см), в обеих долях печени – до 1,8 см, в селезенке – 1,7 см, остеолитические очаги в грудине до 1,5 см, ребрах – до 1,1 см, лопатке – до 1,1 см, в телах позвонков – до 1,2 см (рис. 1а, б).

При МРТ головы выявлены метастазы в правой теменной доле головного мозга 6 × 7 мм и тела С2-позвонка (рис. 1в).

При остеосцинтиграфии – признаки множественных остеодеструктивных изменений костей скелета в проекции костей черепа, грудины, ребер, Th1-L5, левой ключицы, правой лопатки, плечевых и бедренных костей, правого плечевого сустава, костей таза, коленных суставов.

Время до прогрессирования заболевания с метастазированием в головной мозг после радикального хирургического лечения у данного пациента составило 7 мес. С декабря 2018 г. была начата иммунотерапия ниволумабом, пациент получал препарат в режиме 200 мг каждые 14 дней, на фоне остеомодифицирующей терапии (золедроновая кислота 4 мг каждые 28 дней).

При контрольном СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в феврале 2019 г. отмечена стабилизация со стороны метастазов в легких, печени, селезенке и костных структурах (рис. 2а, б). Но при этом отмечен регресс подкожных образований правой верхней конечности.

Противоопухолевая терапия продолжена в прежнем режиме.

В апреле 2019 г. выполнен очередной контроль СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: тотальное смешанное метастатическое поражение С1-L5, регресс метастазов в легких и селезенке, уменьшение метастазов в печени (рис. 3а, б).

По данным МРТ головного мозга отмечен полный регресс ранее выявленного метастаза правой теменной доли, картина кистозного образования С2-позвонка (вероятно, остеолитический метастаз), новых очагов не выявлено (рис. 3в).

По данным обследования, эффект – частичный ответ по критериям RECIST. Учитывая положительную динамику, продолжена терапия ниволумабом и золедроновой кисло-

● **Рисунок 1а.** Метастатическое поражение легких и костей (ребра, грудина) у пациента С. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 1a.** Metastatic lesions of the lungs and bones (ribs, sternum) in patient S. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



той в прежнем дозовом режиме до декабря 2020 г. Всего проведено 54 цикла терапии препаратом ниволумаб. Лечение пациент переносил удовлетворительно, нежелательных иммуноопосредованных явлений не отмечалось.

На этапах лечения выполнялось СРКТ- и МРТ-обследование, где определялись только метастатические очаги в костях (ребра, грудина, тела позвонков), продолжает лечение золедроновой кислотой.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением. По данным последнего обследования, при МРТ – стабилизация объема вторичного поражения тела С2-позвонка, метастазы в головном мозге не выявлены, при СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза – множественные смешанные метастатические очаги в костях, данных за другие метастазы не выявлено. Сохраняется частичная ремиссия.

Время жизни от начала лечения ниволумабом к настоящему моменту составляет 28 мес., от момента установки диагноза – 36 мес. Временные интервалы клинического случая 1 представлены в *табл. 1*.

● **Рисунок 2а.** Метастазы в легкие и кости у пациента С. через 2 мес. от начала лечения ниволумабом (стабилизация)

● **Figure 2a.** Metastases to the lungs and bones in patient S. after 2 months. from initiation of nivolumab treatment (stabilization)



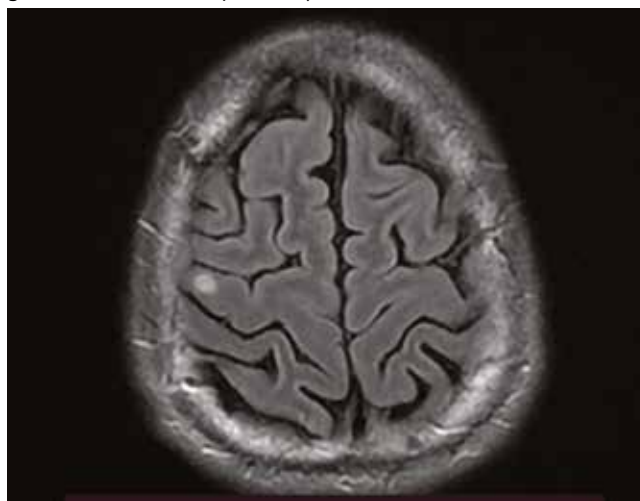
● **Рисунок 1б.** Метастатическое поражение печени, селезенки и костей (ребра) у пациента С. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 1b.** Metastatic lesions of the liver, spleen and bones (ribs) in patient S. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



● **Рисунок 1в.** Метастатическое поражение головного мозга у пациента С. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 1в.** Metastatic brain damage in patient S. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



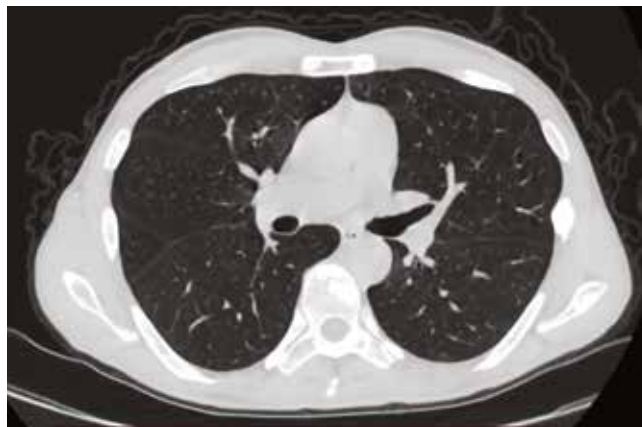
● **Рисунок 2б.** Метастазы в легкие и кости у пациента С. через 2 мес. от начала лечения ниволумабом (стабилизация)

● **Figure 2b.** Metastases to the lungs and bones in patient S. after 2 months. from initiation of nivolumab treatment (stabilization)



● **Рисунок 3а.** Динамика метастазов в кости и легкие у пациента С. через 4 мес. от начала лечения ниволумабом (частичный ответ)

● **Figure 3a.** Dynamics of bone and lung metastases in patient S. after 4 months from initiation of nivolumab treatment (partial response)



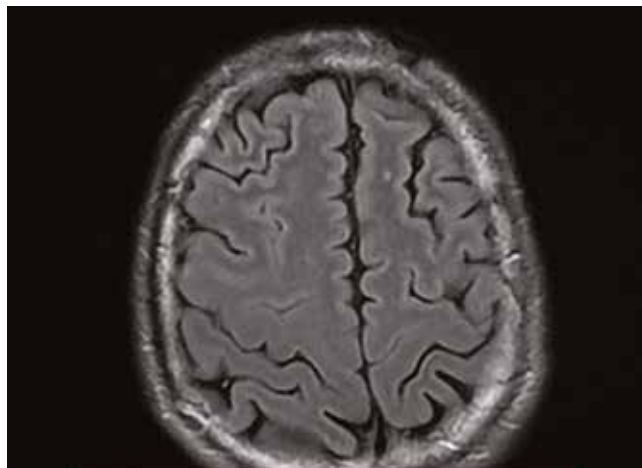
● **Рисунок 3б.** Динамика метастазов в печень, селезенку и кости у пациента С. через 4 мес. от начала лечения ниволумабом (частичный ответ)

● **Figure 3b.** Dynamics of metastases to the liver, spleen and bones in patient S. after 4 months from initiation of nivolumab treatment (partial response)



● **Рисунок 3в.** Полный регресс метастаза в головной мозг у пациента С через 4 мес. от начала лечения ниволумабом.

● **Figure 3c.** Complete regression of brain metastasis in patient C after 4 months from the start of treatment with nivolumab



● **Таблица 1.** Временные этапы клинического случая 1

● **Table 1.** Time stages of a clinical case 1

Дата	Событие
14.05.2018	Установлен диагноз
24.12.2018	Генерализация процесса: появление подкожных образований, метастазы в легкие, печень, головной мозг, кости
26.12.2018	Лечение: ниволумаб + золедроновая к-та
14.02.2019	Регресс очагов в легких и подкожных образований
02.2019	Продолжение терапии: ниволумаб + золедроновая к-та
26.03.2019	Частичная ремиссия
03.2019–12.2020	Продолжение терапии: ниволумаб + золедроновая к-та
12.2020 – настоящее время	Динамическое наблюдение, сохраняется частичная ремиссия

### Клинический пример 2

Больной Я. 59 лет наблюдается и лечится в нашем учреждении с января 2020 г. по настоящее время. Считает себя больным с апреля 2019 г., когда по месту жительства было удалено образование кожи волосистой части головы без морфологического исследования. В августе 2019 г. заметил опухолевидное образование в околоушной области справа, обратился к врачу по месту жительства. Выполнено УЗИ, образование описано как киста околоушной области справа.

В связи с ростом образования в декабре 2019 г. обратился в медицинский центр в Махачкале, где выполнена пункционная биопсия опухоли. Цитологически – метастаз аденокарциномы. Самостоятельно обратился в консультативно-диагностическое отделение нашего учреждения, обследован.

При УЗИ – правая околоушная слюнная железа 5,3 x 2,4 x 4,8 см, в среднем сегменте анэхогенное образование с гиперэхогенным неоднородным компонентом, размерами 2,0 x 2,6 см, при доплерографии – единичные интранодулярные сосуды, в нижнем полюсе кистозное образование размерами 1,6 x 1,4 см, шейные лимфатические узлы справа 0,7–0,8–1,4 см, слева 1,0–1,4 см. Заключение – образование и киста правой околоушной слюнной железы, гиперплазия шейных лимфатических узлов.

Выполнена трепан-биопсия опухоли. Гистологически в трепан-биоптате слюнной железы опухоль солидного и альвеолярного строения, представленная гиперхромными клетками с полиморфным ядром, обильной цитоплазмой, наличием пигмента, очагами некроза, морфологическая картина характерна для меланомы. Цитологически – метастаз пигментной меланомы. При ИГХ-исследовании – морфологическая картина и иммунофенотип клеток опухоли в объеме исследованного материала характерны для метастаза эпителиоидноклеточной меланомы с небольшим количеством пигмента с позитивным PDL-1-статусом. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК мутации BRAF V600E не обнаружено.

При СРКТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза справа в области слюнной железы выявлены плотные образования, по структуре – лимфатические узлы до 2,8 см, паховые лимфатические узлы до 1,6 см, в 4-м сегменте печени киста, киста правой почки (рис. 4а, б).

В январе 2020 г. выполнена пункционная биопсия паховых лимфатических узлов. Цитологически в паховом лимфатическом узле справа метастаз пигментной меланомы, слева – подозрение на метастаз пигментной меланомы (в материале разрушенные элементы лимфатического узла, пигмент).

При осмотре в правой подчелюстной области лимфатический узел до 1,0 см и в правой околоушной области лимфатический узел до 3,0 см, плотно-эластической консистенции, неподвижные, безболезненные, в паховых

областях с обеих сторон лимфатические узлы до 1,5 см, эластической консистенции, ограниченно подвижные, безболезненные (рис. 5а, б).

Гормоны щитовидной железы и уровень ЛДГ в пределах нормы.

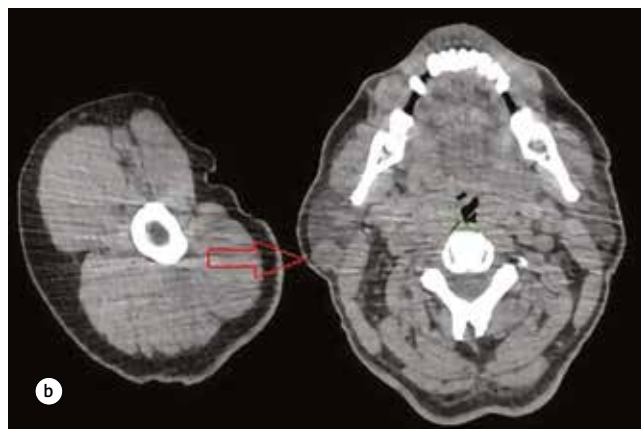
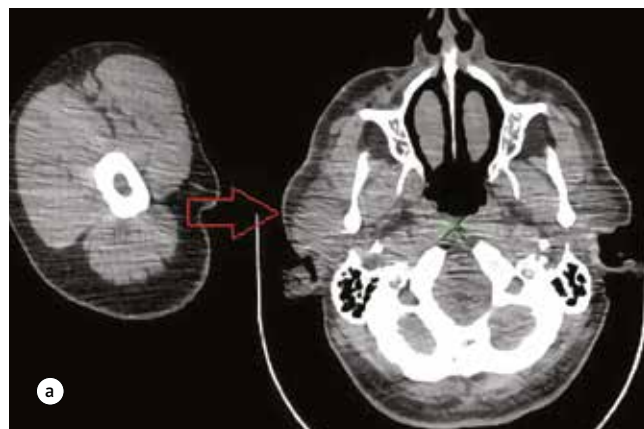
Диагноз «(C43.4) Меланома кожи волосистой части головы, состояние после хирургического лечения первичного очага в IV-2019, прогрессирование процесса с метастазами в околоушные и подчелюстные лимфоузлы справа, паховые лимфоузлы с двух сторон в VIII-2019, BRAFwt, TхN2bM1a (LYM), St IV, кл. гр. 2».

С января 2020 г. начата иммунотерапия ниволумабом в режиме 480 мг 1 раз в 4 нед.

После 4 мес. терапии ниволумабом отмечен полный клинический эффект, регрессировала опухоль в области правой околоушной слюнной железы, подчелюстные

● **Рисунок 4а, б.** Метастатическое поражение правой слюнной железы и шейных лимфатических узлов у пациента Я. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 4a, b.** Metastatic lesion of the right salivary gland and cervical lymph nodes in patient I. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



● **Рисунок 5а, б.** Клиническая картина метастатического поражения правой слюнной железы у пациента Я. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 5a, b.** Clinical picture of metastatic lesion of the right salivary gland in patient I. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



лимфатические узлы справа и паховые лимфатические узлы с обеих сторон.

При СРКТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в апреле 2021 г. околоушные и поднижнечелюстные слюнные железы симметричны, без патологии, лимфоузлы шеи не увеличены (рис. 6а, б).

После регистрации полной ремиссии продолжена иммунотерапия ниволумабом в том же режиме по настоящее время. Лечение переносит удовлетворительно.

Из иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента отмечено появление витилиго на коже лица и верхних конечностей после пятого курса иммунотерапии (рис. 7, 8). Лекарственной коррекции, приостановки лече-

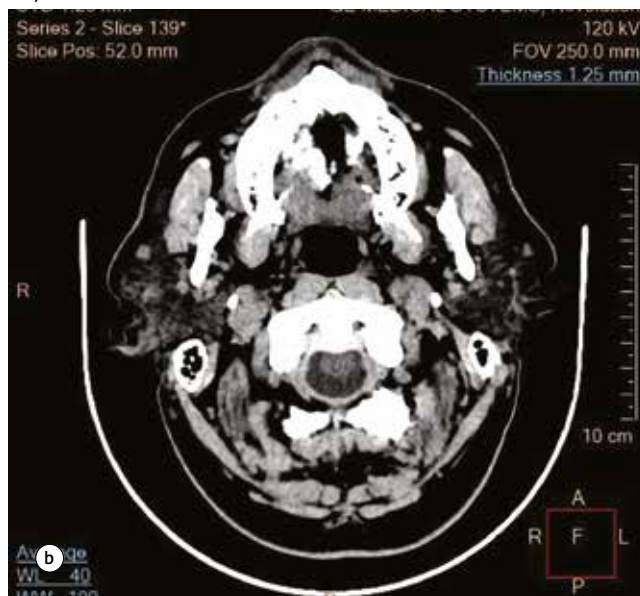
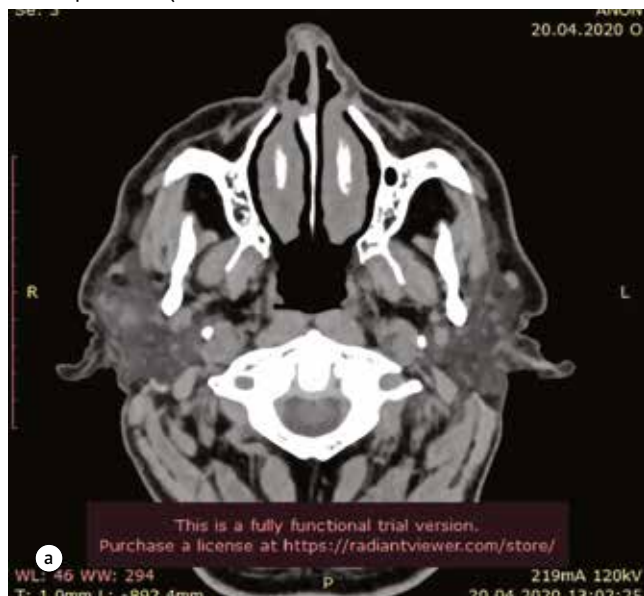
ния, коррекции дозового режима в связи с иНЯ не потребовалось, терапия продолжена в прежнем режиме.

По данным контрольных СРКТ-обследований (последнее в марте 2021 г.), у пациента сохраняется полная ремиссия. Уровень гормонов щитовидной железы и уровень ЛДГ за период наблюдения в пределах нормы. Витилиго кожи лица и рук сохраняется с момента возникновения без динамики и не влияет на проводимое лечение. Пациент продолжает терапию по той же схеме, ведет активный образ жизни.

Всего проведено 16 курсов иммунотерапии ниволумабом в режиме 480 мг 1 раз в 4 нед. Время жизни от начала лечения ниволумабом к настоящему моменту

● **Рисунок 6а, б.** Метастатическое поражение правой слюнной железы и шейных лимфатических узлов у пациента Я. при генерализации процесса (через 4 мес. от начала лечения ниволумабом)

● **Figure 6a, b.** Metastatic lesion of the right salivary gland and cervical lymph nodes in patient I. during generalization of the process (4 months after the start of treatment with nivolumab)



● **Рисунок 7.** Витилиго на коже лица через 5 мес. от начала лечения ниволумабом

● **Figure 7.** Vitiligo on the skin of the face after 5 months from the start of treatment with nivolumab



- **Рисунок 8.** Витилиго на коже рук через 5 мес. от начала лечения ниволумабом
- **Figure 8.** Vitiligo on the skin of the hands after 5 months from the start of treatment with nivolumab



составляет 15 мес., от момента удаления первичной опухоли – 24 мес. Временные интервалы клинического случая 2 представлены в *табл. 2*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные нами клинические наблюдения применения препарата ниволумаб показали, что он обладает достаточно высокой эффективностью у пациентов с меланомой, в т. ч. с поражением головного мозга, при достаточно благоприятном профиле токсичности. Применение иммунотерапии ИКТ способно значительно увеличить продолжительность жизни при удовлетворительном ее качестве при таком неблагоприятном метастатическом поражении, как интракраниальное распространение болезни.

В исследовании CheckMate-204 индукционная терапия комбинацией ниволумаба с ипилимумабом с последующей поддерживающей терапией ниволумабом позволила получить объективный эффект у более чем половины пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в головной мозг, при этом у каждого пятого наблюдался полный ответ. В исследовании ABC продемонстрированы возможности монотерапии ниволумабом при данной патологии. При среднем периоде наблюдения 14 мес. шестимесячная общая выживаемость при бессимптомных метастазах составила 59% – это вполне ожидаемо ниже, чем при использовании комбинации ингибиторов ИКТ (74%), но использование ниволумаба в монорежиме обеспечивает пациентам более высокое качество жизни в сравнении с комбинацией за счет меньших частоты и выраженности иНЯ. При этом при симптомных метастазах меланомы в головной мозг в данном исследовании в течение 6 мес. были живы 44%, что является значительным результатом для данной когорты пациентов.

Наше первое клиническое наблюдение вполне согласуется с результатами представленных исследований. На фоне терапии ниволумабом у пациента достигнута полная резорбция метастаза меланомы в головной мозг, висцеральных метастазов, выраженная положительная динамика со стороны метастазов в кости. От начала лечения ниволумабом пациент жив без прогрессирования 28 мес. и ведет активный образ жизни.

Второе клиническое наблюдение демонстрирует редкое и прогностически значимое иммуноопосредованное кожное осложнение – витилиго. Мы проанализировали базу данных FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) для ниволумаба с 2017 по 2021 г., чтобы включить все зарегистрированные случаи витилиго на фоне приема ниволумаба. Всего в FAERS было зарегистрировано

- **Таблица 2.** Временные этапы клинического случая 2
- **Table 2.** Time stages of a clinical case 2

Дата	Событие
Апрель 2019 г.	Удаление образования кожи волосистой части головы
Август 2019 г.	Увеличение лимфатических узлов околушной области справа
Декабрь 2019 г.	Верифицированы метастазы меланомы в околушные, подчелюстные лимфоузлы справа, паховые лимфатические узлы с обеих сторон
20.01.2020	Лечение: ниволумаб
20.04.2020	Полный ответ на лечение
27.04.2020–26.02.2021	Продолжение терапии: ниволумаб
11.03.2021	Сохраняется полный ответ на лечение
С 25.03.2021 по настоящее время	Продолжение терапии: ниволумаб




49,390 случая НЯ. Мы выявили в общей сложности 115 случаев витилиго – 0,23%, что подтверждает достаточную редкость данного иНЯ при лечении данным препаратом. Хотя причина витилиго при использовании ниволумаба еще не до конца ясна, в большинстве случаев витилиго рассматривается как аутоиммунное заболевание, при котором меланоциты разрушаются антигенспецифическими Т-лимфоцитами. У пациентов с меланомой, когда Т-клетки нацелены на общие антигены для нормальных меланоцитов и клеток меланомы, этот перекрестно-реактивный иммунный ответ может привести к развитию витилиго или галоневуса [28].

Интересно, что хотя механизмы витилиго (обычное витилиго, витилиго (o)) и витилиго после лечения схожи, некоторые исследователи обнаружили и различия. Например, у пациентов с витилиго (o) перилезионная Т-клеточная инфильтрация кожи состояла в основном из Т-хелперных клеток 1, экспрессирующих хемокиновый рецептор CXCR3, а не CD8+Т-клеток. Кроме того, расположение витилиго (o) и витилиго после лечения (антиPD1) различается. Чаще всего при витилиго (o) поражаются участки кожи вокруг глаз, рта, локтей, запястий или пальцев. Напротив, витилиго после лечения (антиPD1) наблюдается на участках, подвергшихся воздействию солнца.

У нашего пациента возникновение витилиго отмечено после 5-го курса иммунотерапии ниволумабом, при этом была быстро достигнута полная ремиссия в соответствии с критериями RECIST. Данные результаты согласуются с данными литературы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что нами описан единичный случай полной резорбции метастатического очага в головном мозге, мы считаем его ценным. В ожидании крупных рандомизированных исследований, которые будут иметь решающее значение для подтверждения эффективности ниволумаба у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при диссеминации меланомы, ниволумаб подтверждает свою эффективность и безопасность в реальной клинической практике. Каждый онколог, находясь в процессе принятия решения о стратегии лечения метастатической меланомы, должен учитывать множество факторов, связанных как с пациентом (например, статус BRAF, ECOG, сопутствующие заболевания), так и с основным заболеванием (метастазы в головной мозг).

Кожные побочные эффекты, связанные с ингибиторами ИКТ, относительно редки, но распознавание и детализация иНЯ имеют важное значение в онкологической практике из-за все более широкого использования этих агентов в лечении злокачественных новообразований. Приведенный клинический пример демонстрирует возможность дифференциальной диагностики иммуноопосредованного витилиго и возможную прогностическую значимость данного проявления токсичности. 

Поступила / Received 27.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2021

Принята в печать / Accepted 04.06.2021

## Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Помощь%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf).
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute of Minzdrav of Russia; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Помощь%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf).
- Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. (eds.). *Cancer incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version)*. Lyon: IARC; 2017. Available at: <https://ci5.iarc.fr/ci5-xi/Default.aspx>.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–6206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>.
- Sloan A.E., Nock C.J., Einstein D.B. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*. 2009;16(3):248–255. <https://doi.org/10.1177/107327480901600307>.
- Kit O.I., Франциянц Е.М., Котиева М.М., Каплиева И.В., Трепитак Л.К., Бандовкина В.А. и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина*. 2018;5(2):38–46. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46>.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandochkina V.A. et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in cutaneous melanoma with chronic pain in female mice. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018;5(2):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46>.
- Margolin K., Atkins B., Thompson A., Ernstoff S., Weber J., Flaherty L. et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128(4):214–218. <https://doi.org/10.1007/s00432-002-0323-8>.
- Long G.V., Trefzer U., Davies M.A., Keffer R.F., Ascierto P.A., Chapman P.B. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1087–1095. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70431-X).
- Dummer R., Goldinger S.M., Turtchi C.P., Eggmann N.B., Michielin O., Mitchell L. et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):611–621. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.002>.
- Ribas A., Puzanov I., Dummer R., Schadendorf D., Hamid O., Robert C. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908–918. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2).
- Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robingson A.G., Hui R., Csösz T., Fülöp A. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803–1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.
- Peters S., Gettinger S., Johnson M.L., Jänne P.A., Garassino M.C., Christoph D. et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2781–2789. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9476>.
- Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K. et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol*. 2017;8:561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>.
- Blank C., Brown I., Peterson A.C., Spiotto M., Iwano Y., Honjo T., Gajewski T.F. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res*. 2004;64(3):1140–1145. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3259>.
- Singh B.P., Salama A.K. Updates in Therapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2016;8(1):17. <https://doi.org/10.3390/cancers8010017>.

16. Parakh S., Park J.J., Mendis S., Rai R., Xu W., Lo S. et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer*. 2017;116:1558–1563. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.142>.
17. Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldmann J.W., Gettinger S.N., Borghaei H., Brahmer J.R. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):31–41. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30624-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30624-6).
18. Vokes E.E., Ready N., Felip E., Horn L., Burgio M.A., Antonia S.J. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2018;29(4):959–965. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy041>.
19. Long G.V., Atkinson V., Menzies A.M., Lo S., Guminski A.D., Brown M.P. et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol*. 2017;35(15):9508–9508. [https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.9508](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9508).
20. Collins L.K., Chapman M.S., Carter J.B., Samie F.H. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):125–128. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2016.12.001>.
21. Nakamura Y., Teramoto Y., Asami Y., Matsuya T., Adachi J.I., Nishikawa R., Yamamoto A. Nivolumab therapy for treatment-related vitiligo in a patient with relapsed metastatic melanoma. *JAMA Dermatol*. 2017;153(9):942–944. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.1679>.
22. Silverberg N.B. The epidemiology of vitiligo. *Current Dermatology Reports*. 2015;4:36–43. <https://doi.org/10.1007/s13671-014-0098-6>.
23. Nordlund J.J., Kirkwood J.M., Forget B.M., Milton G., Albert D.M., Lerner A.B. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(5):689–696. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)70182-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(83)70182-9).
24. Bystryn J., Rigel D., Friedman R.J., Kopf A. Prognostic Significance of Hypopigmentation in Malignant Melanoma. *Arch Dermatol*. 1987;123(8):1053–1055. <https://doi.org/10.1001/archderm.1987.01660320095019>.
25. Freeman-Keller M., Kim Y., Cronin H., Richards A., Gibney G., Weber J.S. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Canc Res*. 2016;22(4):886–894. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1136>.
26. Hua C., Boussemar L., Mateus C., Routier E., Boutros C., Cazenave H. et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707>.
27. Schallreuter K.U., Levenig C., Berger J. Vitiligo and cutaneous melanoma. A case study. *Dermatologica*. 1991;183:239–245. <https://doi.org/10.1159/000247693>.
28. Bertolotti A., Boniface K., Vergier B., Mossalayi D., Taieb A., Ezzedine K. et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(3):398–407. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12219>.

### Информация об авторах:

**Владими́рова Любо́вь Юрьевна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4236-6476; [vlu@aanet.ru](mailto:vlu@aanet.ru)

**Попова Ирина Леонидовна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4865-8832; [sofra09@rambler.ru](mailto:sofra09@rambler.ru)

**Абрамова Наталья Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-7793-9794; [pylulkin@mail.ru](mailto:pylulkin@mail.ru)

**Новоселова Кристина Александровна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7059-9026; [knovoselova@me.com](mailto:knovoselova@me.com)

**Рядинская Людмила Алексеевна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-5964-2513; [riadinskaya10@mail.ru](mailto:riadinskaya10@mail.ru)

**Тихановская Наталья Михайловна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5139-2639; [ntihanovskaya@mail.ru](mailto:ntihanovskaya@mail.ru)

**Льянова Аза Ахметовна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-8723-5897; SPIN-код: 5292-6017; [blackswan-11@mail.ru](mailto:blackswan-11@mail.ru)

**Теплякова Мария Андреевна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-1957-4931; [teplyakova0308@gmail.com](mailto:teplyakova0308@gmail.com)

**Мягкова Валерия Сергеевна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-8481-88795; [Karnauhova.valeria@gmail.com](mailto:Karnauhova.valeria@gmail.com)

**Алиева Фаина Володяевна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7627-5399; [top.per@yandex.ru](mailto:top.per@yandex.ru)

**Сторожакова Анна Эдуардовна**, к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0965-0264; Scopus Author ID: 57045921800; SPIN-код: 2804-7474; Researcher ID: U-6202-2019; [maymur@list.ru](mailto:maymur@list.ru)

**Калабанова Елена Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; SPIN-код: 9090-3007; Researcher ID: V-2943-2019; [alenakalabanova@mail.ru](mailto:alenakalabanova@mail.ru)

**Кабанов Сергей Николаевич**, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-8628-4240; Scopus Author ID: 57045732600; SPIN-код: 6369-0824; Researcher ID: V-3023-2019; [introitus@mail.ru](mailto:introitus@mail.ru)

**Саманева Наталья Юрьевна**, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0843-6012; Scopus Author ID: 57192874030; SPIN-код: 1181-0659; Researcher ID: AAN-7905-2019; [prettyfairy19@rambler.ru](mailto:prettyfairy19@rambler.ru)

**Светицкая Яна Владимировна**, к.м.н., научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5371-0709; SPIN-код: 6821-0327; Researcher ID: AAN-7906-2019; [tenero\\_passione@mail.ru](mailto:tenero_passione@mail.ru)

**Тишина Анна Викторовна**, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7990-8710; SPIN-код: 7686-3707; Researcher ID: H-2460-2018; [tishina@sc-te.ru](mailto:tishina@sc-te.ru)

**Information about the authors:**

**Lubov Yu. Vladimirova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476; vlu@aaanet.ru

**Irina L. Popova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4865-8832; sofira09@rambler.ru

**Nataliya A. Abramova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-7793-9794; pylulkin@mail.ru

**Kristina A. Novoselova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7059-9026; knovoselova@me.com

**Lyudmila A. Ryadinskaya**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-5964-2513; riadinskaya10@mail.ru

**Natalya M. Tikhanovskaya**, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5139-2639; ntihanovskaya@mail.ru

**Aza A. Lyanova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-8723-5897; blackswan-11@mail.ru

**Maria A. Teplyakova**, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-1957-4931; teplyakova0308@gmail.com

**Valeria S. Myagkova**, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-8481-8795; Karnauhova.valeria@gmail.com

**Faina V. Alieva**, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7627-5399; top.per@yandex.ru

**Anna Eh. Storozhakova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0965-0264; Scopus Author ID: 57045921800; Researcher ID: U-6202-2019; maymur@list.ru

**Elena A. Kalabanova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; Researcher ID: V-2943-2019; alenakalabanova@mail.ru

**Sergey N. Kabanov**, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-8628-4240; Scopus Author ID: 57045732600; Researcher ID: V-3023-2019; introitus@mail.ru

**Natalya Yu. Samaneva**, Doctor of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0843-6012; Scopus Author ID: 57192874030; SPIN-код: 1181-0659; Researcher ID: AAH-7905-2019; prettyfair19@rambler.ru

**Yana V. Svetitskaya**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5371-0709; Researcher ID: AAH-7906-2019; tenero\_passione@mail.ru

**Anna V. Tishina**, Doctor of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7990-8710; Researcher ID: H-2460-2018; tishina@sc-te.ru