

Эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба в лечении распространенной гепатоцеллюлярной карциномы при исчерпанных возможностях терапии ингибиторами тирозинкиназ

А.Ю. Горяинова^{1,2}✉, mashelueva@yandex.ru, **А.И. Стукань^{1,2}**, **Р.А. Мурашко^{1,2}**, **С.В. Шаров^{1,2}**, **О.И. Кирсанова¹**, **Е.В. Лымарь¹**

¹ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома – одно из самых грозных и смертоносных онкологических заболеваний. Ограниченные возможности хирургических методов лечения и формирование множественной лекарственной резистентности, обусловленной биологическими особенностями как самой ткани печени, так и опухолевых клеток с их микроокружением, определяют неудовлетворительные показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Кроме того, ставшая «золотым стандартом» терапия ингибиторами тирозинкиназ, имеет ограниченные возможности: большое количество побочных эффектов значительно снижает качество жизни и приверженность к лечению у больных гепатоцеллюлярным раком. Поиск молекулярно-биологических мишеней, а также новых терапевтических агентов, блокирующих эти мишени, не всегда приводит к позитивным результатам. Иммунотерапия в этом смысле является приоритетом, обладая хорошей переносимостью, низким количеством побочных эффектов, отсутствием необходимости дополнительного тестирования биологического материала пациента перед началом лечения, высокой эффективностью и длительностью ответа. Однако существует много нерешенных вопросов о длительности терапии, прогнозировании ее эффективности, оптимальной комбинации препаратов или использовании монотерапии, формировании приоритетных подгрупп больных. Понимание механизмов уклонения от иммунного ответа, способностью к которому обладает гепатоцеллюлярная карцинома, – это ключ к успешному использованию иммунотерапевтических агентов в самостоятельном варианте, в сочетании с тирозинкиназными ингибиторами, антиангиогенными препаратами или между собой.

В настоящей статье представлен обзор данных клинических исследований современных лекарственных препаратов для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, описан механизм иммунологической толерантности печени в качестве возможного предиктивного маркера чувствительности к иммунотерапии. Представляется перспективным изучение роли клеток микроокружения гепатоцеллюлярной карциномы для прогнозирования эффективности иммунотерапии. На клиническом примере продемонстрирован успешный опыт использования иммунотерапевтического препарата ниволумаб при резистентности гепатоцеллюлярной карциномы к ингибиторам тирозинкиназ. Классический пример продолжительности ответа на терапию, отсутствие реактивации хронического вирусного гепатита, а также управляемая токсичность – все эти показатели дают возможность клиницисту рассматривать иммунотерапию в качестве приоритетной опции для лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, метастатический рак печени, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Кирсанова О.И., Лымарь Е.В. Эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба в лечении распространенной гепатоцеллюлярной карциномы при исчерпанных возможностях терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Медицинский совет.* 2021;(20):84–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-84-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of the immune checkpoint inhibitor nivolumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with the exhausted possibilities of therapy with tyrosine kinase inhibitors

Alla Yu. Goryainova^{1,2}✉, mashelueva@yandex.ru, **Anastasia I. Stukan^{1,2}**, **Roman A. Murashko^{1,2}**, **Sergey V. Sharov^{1,2}**, **Olga I. Kirsanova¹**, **Elena V. Lyymar¹**

¹ Clinical Oncological Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the most formidable and deadly cancers. The limited possibilities of surgical methods of treatment as well as the formation of multiple drug resistance caused by the biological characteristics of both the liver tissue itself and tumor cells with their microenvironment determine the unsatisfactory indicators of relapse free survival and overall survival of patients. In addition, therapy with tyrosine kinase inhibitors, which has become the "gold" standard, has limited possibilities: a large number of side effects significantly reduce the quality of life and adherence to treatment in patients with hepatocellular cancer. The search for molecular biological targets, as well as new therapeutic agents that block these targets, does not always lead to positive results. Immunotherapy in this sense is a priority, having good tolerance, a low number of side effects, no need for additional testing of the patient's biological material before starting treatment, high efficiency and a long response time. However, there are many unresolved questions about the duration of therapy, predicting its efficacy, the optimal combination of drugs or the use of monotherapy, the formation of priority subgroups of patients. Understanding the mechanisms of immune evasion, an ability that hepatocellular carcinoma possesses, – is the key to successful use of immunotherapeutic agents alone, in combination with tyrosine kinase inhibitors, antiangiogenic drugs or among themselves. This article provides an overview of data from clinical studies of modern drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma and describes the mechanism of liver immunological tolerance as a possible predictive marker of sensitivity to immunotherapy. It seems promising to study the role of cells in the microenvironment of hepatocellular carcinoma for predicting the effectiveness of immunotherapy. The clinical example is used to demonstrate the successful experience of using the immunotherapeutic drug nivolumab in the treatment of hepatocellular carcinoma resistance to tyrosine kinase inhibitors. This is a classic example of duration of response to therapy, lack of reactivation of chronic viral hepatitis and controlled toxicity. All these indicators enable the clinician to consider immunotherapy as a priority option for the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatocellular carcinoma, metastatic liver cancer, tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, nivolumab

For citation: Goryainova A.Y., Stukan A.I., Murashko R.A., Sharov S.V., Kirsanova O.I., Lyamar E.V. Efficacy of the immune checkpoint inhibitor nivolumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with the exhausted possibilities of therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):84–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-84-93>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет более 80% случаев первичного рака печени, согласно глобальному исследованию болезней за период с 1990 по 2015 гг., на ее долю во всем мире пришлось более 800 000 смертей [1, 2]. ГЦК является четвертой по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний [3]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, более миллиона пациентов в течение последующих 10 лет погибнут от рака печени¹.

На сегодняшний день при локализованных стадиях ГЦК возможно использование таких радикальных методов лечения, как резекция и трансплантация печени. Однако критерии отбора пациентов на трансплантацию весьма жесткие. Кроме того, количество пациентов, нуждающихся в трансплантации, превышает количество доступных донорских органов – зачастую пациент просто не успевает дождаться трансплантации. Вопрос ограниченного количества доступных аллотрансплантатов не является единственным. 8–21% пациентов имеют рецидив ГЦК, что зависит от первоначального размера опухоли и количества опухолевых очагов, а также от таких биологических факторов, как альфафетопротеин [4]. Рецидивирующая ГЦК после трансплантации печени считается системным заболеванием. Таким образом, эти пациенты часто получают системное лечение

либо отдельно, либо в дополнение к хирургическим и местно-регионарным процедурам, даже если отсутствуют доказательства высокого уровня [5]. Необходимость пожизненной иммуносупрессии у пациентов после трансплантации печени ограничивает возможности дальнейшей лекарственной терапии [6]. Что касается резекции печени, то применение данной хирургической методики доступно только при самых ранних стадиях ГЦК у пациентов без нарушения функции этого органа, а на момент постановки диагноза порядка 80% пациентов уже имеют более распространенное заболевание [7, 8]. Даже при успешных исходах хирургического лечения, тяжелый путь онкологического пациента, в том числе и пациента с ГЦК, не заканчивается на этом и не гарантирует полной ремиссии, поскольку частота рецидивов после хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака при пятилетнем наблюдении достигает 70% [9]. Безусловно, актуальность поиска максимально эффективной и минимально токсичной противоопухолевой лекарственной терапии, направленной на контроль заболевания, продолжает расти.

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

До недавнего времени «золотым стандартом» терапии нерезектабельной ГЦК вне зависимости от класса Child-Pugh являлся мультикиназный ингибитор сорафениб. Применение сорафениба для лечения нерезек-

¹ World Health Organization, Projections of Mortality and Causes of Death, 2016 to 2060. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf.

табельной ГЦК позволило увеличить общую выживаемость пациентов с 7,9 до 10,7 мес., по сравнению с плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,55–0,87; $P < 0,001$) [10]. Однако пятилетняя выживаемость пациентов, получающих таргетную терапию сорафенибом, остается в пределах 3–11% [11]. Позже на основании сопоставимой эффективности еще одним альтернативным вариантом терапии 1-й линии ГЦК стал ингибитор тирозинкиназ леватиниб [6]. Не продемонстрировав увеличения общей выживаемости, леватиниб улучшил такие показатели, как время до прогрессирования, качество жизни больных и общую скорость ответа по оценке mRECIST [12]. Регорафениб и кабозантиниб, продемонстрировавшие в клинических исследованиях преимущества в отношении выживаемости, были рекомендованы как вариант системной терапии 2-й линии. Регорафениб – также мультикиназный ингибитор, который изучался как препарат второй линии у пациентов с прогрессированием опухоли на фоне терапии сорафенибом. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании регорафениб продемонстрировал улучшение общей выживаемости с 7,8 мес. в группе плацебо до 10,6 мес. в группе регорафениба (ОР 0,63; $P < 0,0001$) у пациентов, которым документально было подтверждено радиологическое прогрессирование во время лечения сорафенибом. Профиль токсичности регорафениба существенно не отличался от других тирозинкиназных ингибиторов [10, 13]. Кабозантиниб, по сравнению с плацебо у пациентов с ГЦК, которые ранее получали сорафениб, в рандомизированном исследовании III фазы CELESTIAL также продемонстрировал увеличение общей выживаемости с 8,0 до 10,2 мес. (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,92; $P = 0,0049$) [14]. Становится очевидным, что используемые в настоящее время препараты, доводящие среднюю общую выживаемость пациентов с ГЦК не более чем до 15 мес., не удовлетворяют потребности в новых терапевтических опциях.

Внедрение в клиническую практику иммунотерапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), воздействующих на цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4) и белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1), кардинально изменило возможности противоопухолевой терапии [15]. На ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии 2019 г. (ASCO 2019) были впервые доложены данные клинического исследования I/II фазы CheckMate-040, которое показало, что комбинация антитела к PD-1 ниволумаба и антитела CTLA-4 ипилиумаба обеспечивала объективный ответ с частотой 31% и продолжительность ответа до 17,5 мес. Это доказывает, что иммунотерапия дает неожиданные впечатляющие эффекты в лечении ГЦК [16]. Создается впечатление, что иммунотерапия становится новым стандартом в лечении неоперабельной ГЦК [15, 17]. Стоит отметить, что для использования иммунотерапии в лечении ГЦК также имеются определенные биологические предпосылки.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ ПЕЧЕНИ. МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ И ЕГО ФУНКЦИИ КАК ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ГЦК

Известно, что печень – единственный орган, при трансплантации которого требуется относительно низкий уровень иммуносупрессии [18]. Дело в том, что постоянная физиологическая антигенная гиперстимуляция печени продуктами метаболизма и попадающими из кишечника бактериями, затем проходящими портальную систему, создает необходимость формирования механизмов, направленных на преодоление потенциально возможных аутоиммунных реакций [19]. В современной литературе все чаще можно встретить понятие т. н. иммунологической толерантности печени [20, 21]. Этот феномен обеспечивается наличием иммуносупрессивного микроокружения в печени, что, в свою очередь, является причиной низкого противоопухолевого ответа при ГЦК. Существенную роль в подавлении противоопухолевого ответа могут играть различные инфильтрирующие печень иммунные клетки: Т-регуляторные клетки (T-reg), супрессивные клетки миелоидного происхождения, а также резидуальные клетки печени (синусоидальные эндотелиальные клетки, звездчатые клетки) [18, 22].

Механизм развития «самотолерантности» печени при помощи определенного микроокружения достаточно сложен и до конца не изучен. На сегодняшний день известно несколько процессов патогенеза: 1) снижение костимулирующих иммунных рецепторов B7-1, B7-2; 2) повышающая регуляция рецептора белка 1 запрограммированной гибели (PD-1) и ингибиторов иммунных контрольных точек цитотоксического Т-лимфоцитного антигена-4 (CTLA4) на печеночных антигенпрезентирующих клетках (h-APC) – h-SC, LSEC, клетки Купфера; 3) секреция цитокинов с интерлейкином-10 (IL) и фактором трансформации роста β (TGF- β) [19]. В дополнение к этому, вирусные гепатиты В и С, аутоиммунный гепатит, злоупотребление алкоголем, неалкогольный стеатогепатит приводят к формированию постоянных воспалительных инсультов печени, и, как результат, дерегулированию активности Т-клеток [23]. Эти явления в совокупности приводят к формированию опухолевой клетки ГЦК.

Опухоль-ассоциированные фибробласты также являются важными компонентами микроокружения ГЦК. Их функция в основном заключается в подавлении активности натуральных киллеров и высвобождении молекул простагландина E2 и индоламин-2,3-диоксигеназы, имеющих иммуносупрессивные эффекты [24].

Регуляторный белок FOXP3 + T-reg также способствуют снижению иммунного ответа при ГЦК. Экспрессия лиганда белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1) и экспрессия клеток FOXP3 + T-reg были проанализированы у 240 пациентов на ткани удаленной ГЦК. Было показано, что пациенты с более высокой экспрессией опухоли PD-L1 характеризовались значительно худшим прогнозом, чем пациенты с более низкой экспрессией. Экспрессия PD-L1 в ходе многофакторного анализа была признана независимым маркером

ром рецидива после оперативного лечения и значительно коррелировала с инфильтрацией лимфоцитов FOXP3⁺. Кроме того, инфильтрирующие опухоль PD1⁺ CD8⁺ цитотоксические клетки и клетки T-reg также были независимыми прогностическими факторами общей выживаемости и предикторами послеоперационного рецидива [25].

Описанные биологические особенности клеток микроокружения печени приводят к выработке клетками ГЦК определенной способности к уклонению от супрессоров роста клеток и позволяют избежать разрушения иммунными клетками [26, 27]. Однако как было показано в клинических исследованиях, несмотря на толерогенную природу печени и наличие иммуносупрессивного микроокружения ГЦК, иммунотерапия, благодаря своей способности к формированию стойких и длительных противоопухолевых ответов, является эффективной и безопасной при лечении этого заболевания [28].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА КАК ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АГЕНТА ПРИ ГЦК

Первым препаратом класса ИКТ для иммунотерапии ГЦК, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), стал ниволумаб – человеческое моноклональное антитело против PD-1 IgG4, которое блокирует PD-1. Ниволумаб был одобрен в сентябре 2017 г. в качестве препарата второй линии для лечения ГЦК после прогрессирования заболевания на терапии первой линии сорафенибом [2, 6].

Если вернуться к результатам клинических исследований ингибиторов тирозинкиназ в лечении ГЦК, то можно проследить, что частота объективных ответов при терапии сорафенибом в 1-й линии лечения ГЦК составляет 2–3%, для регорафениба данный показатель во 2-й линии терапии не превышает 7% [10, 13]. При этом в клиническом исследовании CheckMate 040 было продемонстрировано, что назначение ниволумаба, являющегося полностью человеческим антителом против PD-1, позволило 214 пациентам с ГЦК добиться объективного ответа у 20% пациентов при удовлетворительном профиле токсичности и вне зависимости от линии терапии. Средняя продолжительность объективного ответа в исследовании составила 9,9 мес., уровень контроля заболевания – 64%. Более того, показатель 9-месячной общей выживаемости в фазе расширения составил 74% (95% ДИ: 67–79) [19].

Механизм противоопухолевой активности иммуноонкологических препаратов основан на избирательном блокировании рецепторов контрольных точек PD-1, PD-L1 и CTLA-4 и активации опосредованного Т-клетками противоопухолевого ответа [29]. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело – иммуноглобулин IgG4. Он связывает рецептор PD-1, экспрессируемый на активированных Т-лимфоцитах, блокируя взаимодействие его с лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках. Такое взаимодействие приводит к подавлению стимулируемого Т-клетками механизма иммунного уклонения опухоли, восстанавливая противоопухолевую активность Т-клеток [30, 31]. Точный путь мета-

болизма ниволумаба в организме человека на сегодняшний день не известен. Однако в литературе появляются данные о том, что определенную роль в метаболизме и, как следствие, в развитии токсичности и прогнозировании эффективности играют полиморфизмы генов [32]. Пациенты с генотипами CC или CG PD-L1 (rs4143815) и генотипами GG или GT PD-L1 (rs2282055) имеют значительно более длительное время без прогрессирования (2,6 мес.) при лечении ниволумабом, чем пациенты с генотипами GG и TT (2,1 и 1,8 мес. соответственно). Эти результаты подтверждают роль генетических полиморфизмов как возможных прогностических маркеров развития ГЦК, а также маркеров исходов у пациентов, принимающих ниволумаб [33, 34].

Значимость PD-L1-экспрессии была показана в клинических исследованиях. В открытом не сравнительном исследовании фазы I/II CheckMate 040 стойкие объективные ответы, продемонстрировавшие потенциал ниволумаба при лечении запущенной ГЦК, были получены преимущественно в группе с распространенной метастатической болезнью. Иммуногистохимическое и генетическое исследование биопсийного материала показало, что наличие PD-1- и PD-L1-экспрессии было связано с улучшением выживаемости и ответа на терапию. У пациентов с опухолью PD-L1 \geq 1% медиана общей выживаемости составила 28,1 мес. (95% ДИ 18,2–н.о.), по сравнению с 16,6 мес. у пациентов с опухолью PD-L1 < 1% (95% ДИ 14,2–20,2) [35]. В другом рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 459 оценивалась эффективность ниволумаба по сравнению с сорафенибом в качестве терапии первой линии. Было продемонстрировано клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости до 16,4 мес. в группе ниволумаба (95% ДИ: 13,9–18,4) по сравнению с 14,7 мес. (95% ДИ: 11,9–17,2) в группе сорафениба. Интересно, что в группе ниволумаба пациенты с PD-L1 > 1% получили наибольшую пользу по сравнению с пациентами с PD-L1 < 1% в виде увеличения частоты объективных ответов с 12,2% до 28,2%. Однако это не привело к статистическому увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в подгруппах [36].

В настоящее время другие многообещающие маркеры также исследуются на животных моделях. Так, ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) представляет собой мембранный белок, тесно связанный с CD4. Он экспрессируется различными подвидами Т-клеток: CD4, CD8 и Treg, а также НК-клетками, DC и В-клетками. LAG-3 связывается с MHC II APC и предотвращает распознавание Т-клеточными рецепторами (TCR), подавляя таким образом опосредованный Т-клетками иммунный ответ. Экспрессия LAG-3 обычно сопровождается повышением уровня PD-L1 в опухолевой ткани [37]. В результате разработка ингибиторов LAG-3 и их комбинация с существующими молекулами анти-PD-1/PD-L1 может иметь значительный синергетический клинический эффект. В настоящее время проводятся клинические исследования по ГЦК с использованием этих мишеней² [2].

² A Study of Relatlimab in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Liver Cancer Who Have Never Been Treated With Immuno-oncology Therapy After Prior Treatment With Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04567615>.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 56 лет (на момент выявления опухолевого заболевания ему было 48 лет), получал лечение как в российских, так и в зарубежных клиниках. Лечение было начато в Краевой клинической больнице №2 г. Краснодара в ноябре 2013 г., когда при очередном контрольном обследовании по поводу хронического вирусного гепатита С с минимальной степенью активности, установленного в 2003 г. и успешно элиминированного с помощью противовирусной терапии, возникли подозрения на развитие гепатоцеллюлярной карциномы. По результатам ультразвукового исследования было выявлено 2 опухолевых узлов в правой доле печени, класс цирроза по Чайлд-Пью – А, уровень альфафетопротеина – 92,01 МЕ/мл. В ходе диагностического поиска выполнена пункционная биопсия печени под ультразвуковой навигацией. Гистологически определен гепатоцеллюлярный рак G 3. Пациент был направлен в Клинический онкологический диспансер №1 г. Краснодара, где после дообследования был поставлен диагноз «гепатоцеллюлярный рак T3N0M0 III A St. Стадия BCLC A». Дальнейшее лечение по инициативе пациента происходило в клинике Израиля. С января 2014 г. была начата терапия сорафенибом 800 мг в сутки перорально ежедневно, судя по представленным документам, без клинически значимой токсичности. В апреле и августе 2014 г. на фоне продолжающейся таргетной терапии было реализовано 2 этапа трансартериальной химиоэмболизации. Терапия сорафенибом продолжалась до сентября 2017 г. (интервал 45 мес.).

При очередном контрольном обследовании в объеме позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров очагов в печени, повышения степени интенсивности накопления радиофармпрепарата (РФП) в опухолевых узлах, по поводу чего проведен курс стереотаксической лучевой терапии (информация о дозах и режимах не предоставлена). В дальнейшем проводилась терапия второй линии регорафенибом 160 мг в сутки перорально в 1-й и 21-й дни каждого 28-дневного цикла. Эффект терапии – прогрессирование заболевания, зарегистрированное в сентябре 2017 г. (интервал 2 мес.), в виде увеличения накопления РФП и размеров очагов в печени по данным ПЭТ. Пациент снова принимает решение об изменении клиники и места жительства и самостоятельно направляется на консультацию в Турцию, где с ноября 2017 г. проводится иммунотерапия ниволумабом 240 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней. В клинический онкологический диспансер №1 г. Краснодара пациент повторно обратился в ноябре 2018 г. для проведения дальнейшего лечения. По предоставленным на момент обращения данным позитронно-эмиссионной томографии была зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса в печени и отсутствие признаков отдаленного метастазирования. Уровень альфафетопротеина составил 9,72 МЕ/мл. Иммунотерапия ниволумабом 240 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней была продолжена с ноября 2019 г. в условиях

онкологического диспансера. С января 2019 г. дальнейшего серийное рутинное диагностическое наблюдение пациента происходило по результатам магнитно-резонансной томографии (рис. 1). Также по результатам МРТ от 25.01.2019 г., выполненной впервые за весь период наблюдения, выявлен регрессирующий тромбоз нижней полой вены (НПВ) и правой печеночной вены (ППВ) (рис. 2).

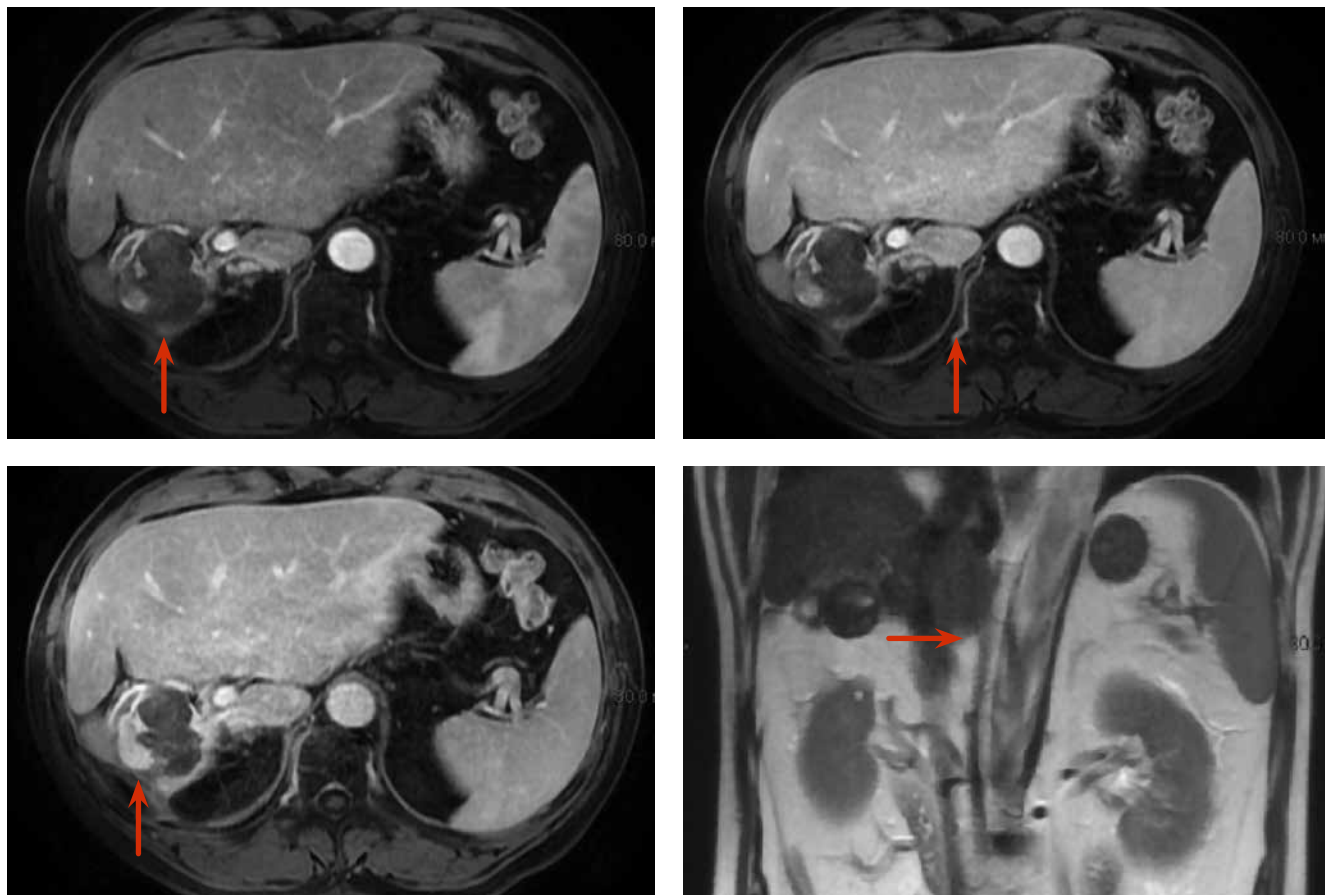
Терапия ниволумабом была продлена до февраля 2019 г., когда при компьютерном рентгенологическом исследовании легких, инициированном по поводу жалоб на периодический сухой кашель в отсутствие какой-либо другой симптоматики, была визуализирована картина аутоиммунного пульмонита (рис. 3). Клиническая картина была трактована как развитие аутоиммунного пульмонита 2-й степени. Иммунотерапия была приостановлена. В течение 1 мес. проводилась терапия преднизолоном из расчета 1 мг/кг/сут. При контрольном рентгенологическом обследовании 22.03.2019 г. была отмечена регрессия явлений пульмонита, что совпало с регрессией клинической симптоматики. После постепенного снижения дозы преднизолона с последующей его отменой терапия ниволумабом в режиме 240 мг 1 раз в 14 дней была возобновлена с апреля 2019 г. В дальнейшем не было отмечено ни одного рецидива аутоиммунного поражения легочной ткани, а также других аутоиммунных реакций.

При выполненном в июле 2019 г. ПЭТ-исследовании с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) патологического поглощения ФДГ в области поражения в задне-нижнем субсегменте правой доли печени не отмечалось, в отличие от данных ПЭТ от 05.11.2018 г. МРТ-картина в июле 2019 г. продемонстрировала фиброзные изменения уменьшенной и дистрофически измененной правой доли печени у ложа желчного пузыря, стабильный фиброзированный тромб в правой печеночной вене. Уровень альфафетопротеина составлял 1,48 МЕ/мл. Учитывая совокупные данные рентгенологического и клинического обследования, можно было заявить о полной регрессии опухолевых очагов. Терапия ниволумабом была продолжена в прежнем режиме под рентгенологическим контролем до сентября 2020 г., когда пришлось прервать противоопухолевое лечение в связи с госпитализацией пациента в инфекционный стационар с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 средней степен тяжести, ПЦР-подтвержденная». Был проведен курс противовирусной, антибактериальной и симптоматической терапии с включением следующих препаратов: гидроксихлорохин, цефтриаксон, азитромицин, метилпреднизолон, ривароксабан, амброксол, парацетамол. С октября 2020 г. терапия ниволумабом возобновлена.

Результаты МРТ-исследования, проведенного в феврале 2021 г., показали, что уменьшенные сегменты правой доли печени характеризуются стабильным, в динамике неоднородным фиброзом, в каудальном отделе кзади от ложа желчного пузыря узлового типа с высокобелковыми и кистозными включениями; просвет праводолевой ветви воротной вены не визуализируется, праводолевая печеночная артерия визуализируется в приустьевом отде-

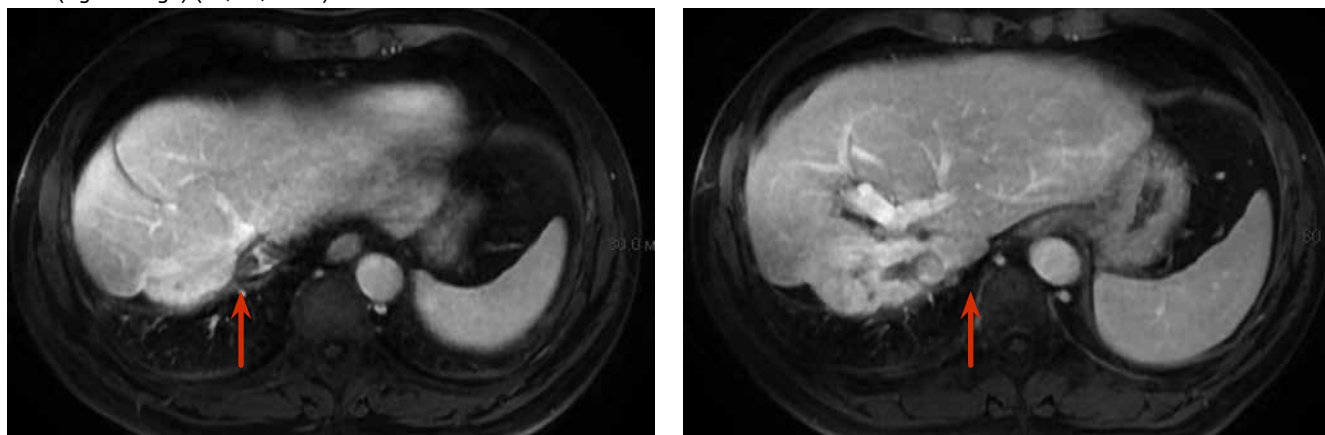
● **Рисунок 1.** Картина магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, демонстрирующая распространенность опухолевого процесса в печени (25.01.2019 г.)

● **Figure 1.** MR image of the abdominal organs showing the localization of the tumor process in the liver (25/01/2019)



● **Рисунок 2.** Картина магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, демонстрирующая тромбоз нижней полой вены (слева) и правой печеночной вены (справа) (25.01.2019 г.)

● **Figure 2.** MR image of the abdominal organs showing the thrombosis of the vena cava inferior (left image) and right hepatic vein (right image) (25/01/2019)



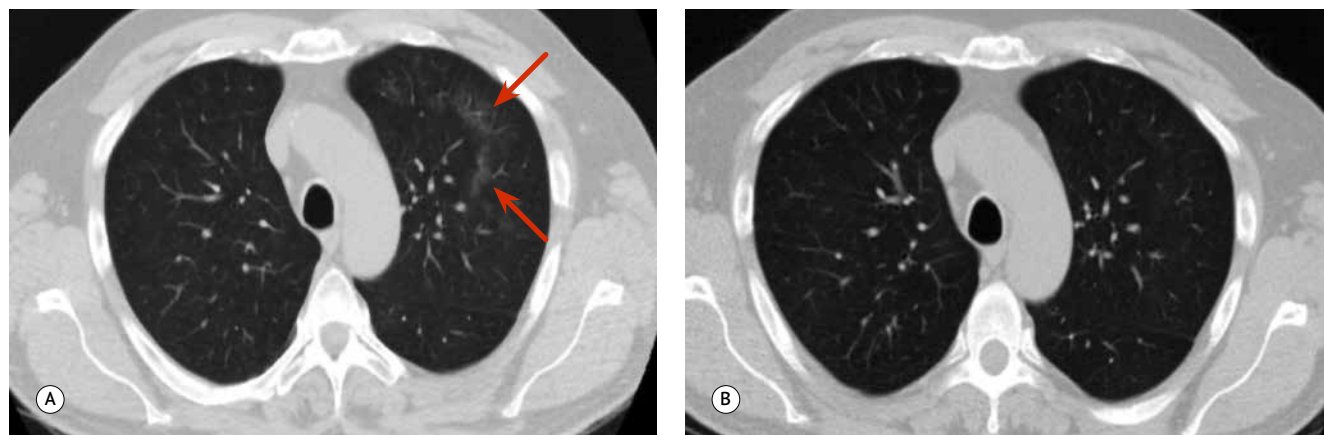
ле; контрастирование нижней полой вены однородное, без дефектов; тромбов в главном стволе воротной вены и ее леводольевых ветвях не выявлено; участков ограничения диффузии и гипervasкулярных образований в печени не выявлено (рис. 4). Таким образом, данных о прогрессировании заболевания не получено, полный эффект иммунотерапии сохранен. В феврале 2021 г. пациент принял решение воздержаться от дальнейшего лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

На момент публикации статьи пациент находится под динамическим наблюдением в Краснодарском клиническом онкологическом диспансере №1. В настоящее время ожидаются результаты запланированного ПЭТ-исследования. Таким образом, в приведенном клиническом случае продолжительность терапии ниволумабом соста-

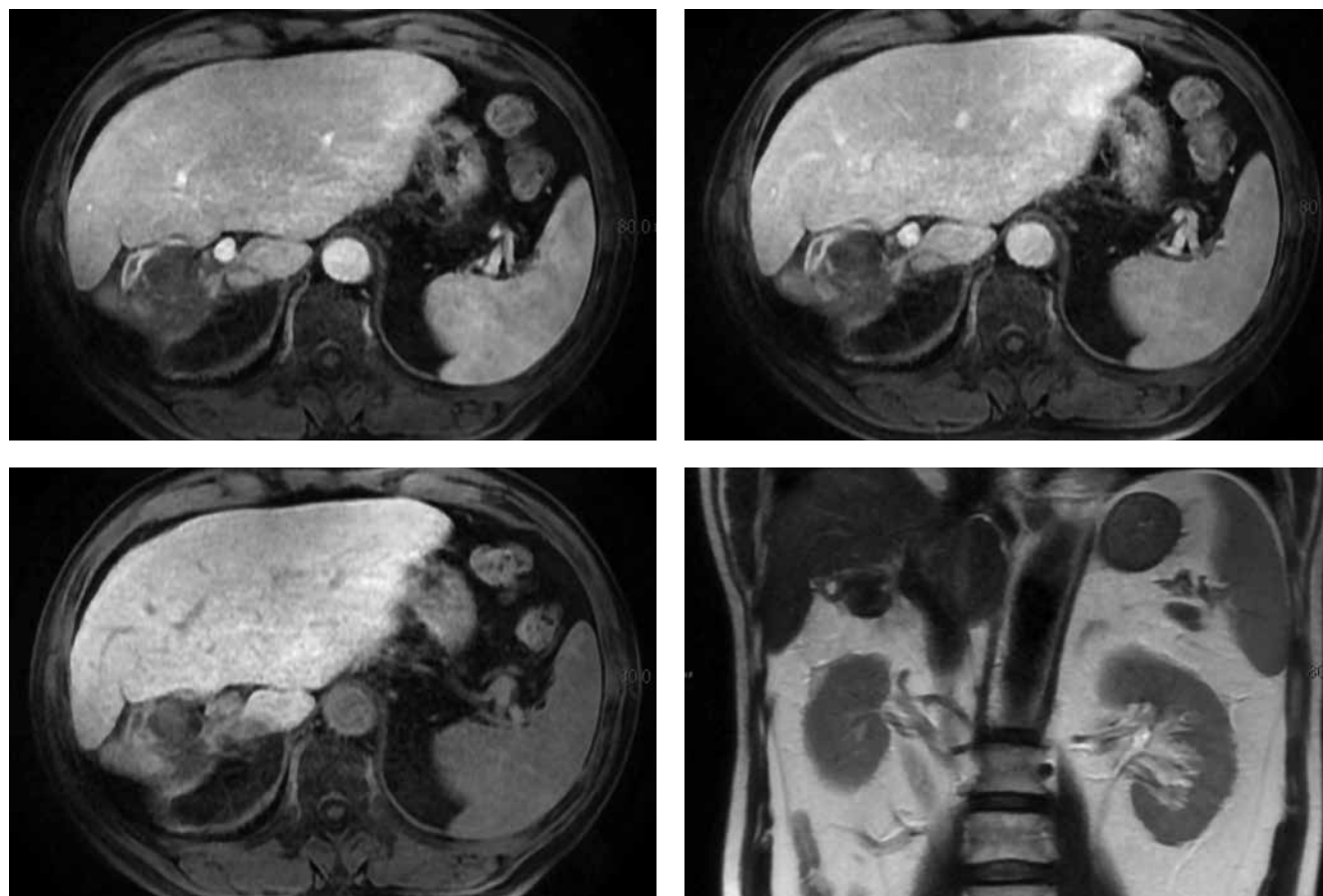
● **Рисунок 3.** Компьютерно-томографическая картина, демонстрирующая регрессию аутоиммунного пульмонита в динамике (А – данные КТ от 08.02.2019 г., В – данные КТ от 22.03.2019 г.)

● **Figure 3.** CT picture showing a regression of autoimmune pulmonitis in dynamics (A – 08/02/2019, B – 22/03/2019)



● **Рисунок 4.** Картина магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, демонстрирующая стабилизацию опухолевого процесса в печени в динамике (09.02.2021 г.)

● **Figure 4.** MR image of the abdominal organs showing the stabilization of the tumor process in the liver over time (09/02/2021)



вила 38 мес. Показатель времени без прогрессирования на терапии ниволумабом составил 45 мес. к моменту публикации статьи. Общая продолжительность жизни данного пациента от момента постановки диагноза составляет 93 мес. (7 лет и 9 мес.), что существенно превышает привычный для онкологов показатель (5 лет). Следует отметить, что токсичность проводимой иммунотерапии не превысила 2-й степени, была кратковременной,

управляемой и не привела к снижению качества жизни пациента. За весь период наблюдения не отмечено признаков реактивации хронического вирусного гепатита С.

К сожалению, на сегодняшний день не существует потенциальных предикторов эффективности иммунотерапии, в связи с выраженной гетерогенностью ГЦК, однако надо подчеркнуть, что пациенты с ГЦК значительно лучше переносят лечение ингибиторами иммун-

ных контрольных точек, чем терапию мультикиназными ингибиторами; иммунотерапия не повышает риск активации вирусных гепатитов и ее противоопухолевая активность не снижается на фоне противовирусной терапии [38, 39].

Имплементация данных клинических исследований в повседневную деятельность клинициста является непростой задачей, сопряженной с большим количеством организационных трудностей. Зачастую приходится прибегать к помощи сторонних клиник, однако, возможно, в этом и проявляется мультидисциплинарный подход к ведению онкологических больных.

Что касается перспектив дальнейшего лечения пациента в случае прогрессирования заболевания, то нужно отметить «изобилие» лекарственных опций в современных клинических рекомендациях по лечению ГЦК [40]. Расширение возможностей лекарственной терапии связано с постепенным раскрытием и пониманием патогенеза ГЦК. Блокада VEGF2 моноклональным антителом IgG1 рамуцирумабом позволяет заблокировать ангиогенный путь развития злокачественной опухоли печени и увеличить медиану общей выживаемости для пациентов с ГЦК с 7,6 до 9,2 мес. (ОР 0,87 [95%]), ДИ: 0,72–1,05; $p = 0,14$) [41]. Кабозантиниб, вошедший относительно недавно в клиническую практику, является мультикиназным ингибитором MET, VEGFR2, AXL и RET, показавшим улучшение средней общей выживаемости примерно на 2,2 мес. по сравнению с плацебо у пациентов с поздними стадиями ГЦК. Перспективными представляются комбинации различных иммунотерапевтических агентов [2]. Продолжается изучение других молекулярных путей, определяющих гепатоканцерогенез: митоген-активированная протеинкиназа Ras (Ras/Raf/MAPK), рецепторный тиро-

зин, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/АКТ/мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), Wnt/ β -катенин, активатор сигнального преобразователя киназы Janus фактора транскрипции (JAK/STAT) [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На клиническом примере продемонстрирован успешный опыт использования иммунотерапевтического агента – ингибитора PD-1 ниволумаба на поздней линии терапии ГЦК, что подтверждает гипотезу о революционном прорыве в лечении этой патологии. Безусловно, несмотря на большое количество опций лекарственной терапии ГЦК, ученым и клиницистам придется решать еще много таких проблем, как определение оптимальной последовательности применения препаратов, внедрение и использование комбинаций препаратов с различным механизмом действия, а также поиск новых молекулярно-биологических маркеров и путей гепатоканцерогенеза с целью персонализации и усиления эффективности лекарственной терапии, минимизации токсичности. Выбор наилучшей стратегии и оптимальной тактики лечения остается сложной задачей, в первую очередь, ввиду низкой мутационной нагрузки ГЦК и ее иммуносупрессивного микроокружения. Вероятно, в скором будущем полногеномное секвенирование позволит дать ответ на вопрос о возможности прогнозирования эффекта иммунотерапии у каждого конкретного пациента. Перспектива преодоления устойчивости к иммунотерапии и повышения ее эффективности заключается в нацеленности на множественные иммунные дефекты и использовании комбинаторного подхода.

Поступила / Received 08.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2021
Принята в печать / Accepted 20.10.2021

Список литературы / References

- Zhuo Y, Chen Q, Chhatwal J. Changing Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Role of Surveillance. In: Hoshida Y. (eds.). *Hepatocellular Carcinoma. Molecular and Translational Medicine*. Humana, Cham; 2019, pp. 53–67. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21540-8_3.
- Kole C, Charalampakis N, Tsakatikas S, Vailas M, Moris D, Gkotsis E. et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: a 2021 update. *Cancers*. 2020;12(10):2859. <https://doi.org/10.3390/cancers12102859>.
- Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589–604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>.
- Mazzaferro V., Sposito C., Zhou J., Pinna A.D., De Carlis L., Fan J. et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128–139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>.
- Pinter M., Scheiner B., Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut*. 2021;70(1):204–214. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321702>.
- Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M. et al. Diagnosis, staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
- Бредер В.В., Натрусова М.В., Джанян И.А. Терапия гепатоцеллюлярного рака: реалии и перспективы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):27–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38>.
Breder V.V., Natrusova M.V., Dzhanyan I.A. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: reality and prospects. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2020;25(2):27–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38>.
- Jiang Y., Han Q.J., Zhang J. Hepatocellular carcinoma: Mechanisms of progression and immunotherapy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(25):3151–3167. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i25.3151>.
- Sim H.W., Knox J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(1):40–48. <https://doi.org/10.1016/j.crrprob-cancer.2017.10.007>.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard Ph., Gane E., Blanc J.-F. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- Johnston M.P., Khakoo S.I. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current and future. *World J Gastroenterol*. 2019;25(24):2977–2989. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i24.2977>.
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.-H., Ikeda K., Piscaglia F. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
- Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.-L., Anthony B., El-Khoueiry Rimassa L. et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib:

- Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):207–207. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.207.
15. Nakano S, Eso Yu, Okada H, Takai A, Takahashi K, Seno H et al. Recent Advances in Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2020;12(4):775. <https://doi.org/10.3390/cancers12040775>.
 16. Zongyi Y, Xiaowu L. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2020;470:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.002>.
 17. Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(8):905–910. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1499722>.
 18. Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(3):267–276. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>.
 19. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492–2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2).
 20. Protzer U., Maini M.K., Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):201–213. <https://doi.org/10.1038/nri3169>.
 21. Crispe I.N. Immune tolerance in liver disease. *Hepatology*. 2014;60(6):2109–2117. <https://doi.org/10.1002/hep.27254>.
 22. Eggert T., Greten T.F. Tumor regulation of the tissue environment in the liver. *Pharmacol Ther*. 2017;173:47–57. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.005>.
 23. Moorman J.P., Wang J.M., Zhang Y., Ji X.J., Ma C.J., Wu X.Y. et al. Tim-3 pathway controls regulatory and effector T cell balance during hepatitis C virus infection. *J Immunol*. 2012;189(2):755–766. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200162>.
 24. Li T., Yang Y., Hua X., Wang G., Liu W., Jia C. et al. Hepatocellular carcinoma-associated fibroblasts trigger NK cell dysfunction via PGE2 and IDO. *Cancer Lett*. 2012;318(2):154–161. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.020>.
 25. Hato T., Zhu A.X., Duda D.G. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Immunotherapy*. 2016;8(3):299–313. <https://doi.org/10.2217/imt.15.126>.
 26. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
 27. Morse M.A., Sun W., Kim R., He A.R., Abada P.B., Mynderse M., Finn R.S. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):912–920. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1254>.
 28. Keenan B.P., Fong L., Kelley R.K. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: the complex interface between inflammation, fibrosis, and the immune response. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):1–13. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0749-z>.
 29. Rosenberg S.A. Decade in review-cancer immunotherapy: Entering the mainstream of cancer treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(11):630–632. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.174>.
 30. Brahmer J.R., Hammers H., Lipson E.J. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol*. 2015;11(9):1307–1326. <https://doi.org/10.2217/fon.15.52>.
 31. Medina P.J., Adams V.R. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy*. 2016;36(3):317–334. <https://doi.org/10.2217/fon.15.52>.
 32. De Mattia E., Cecchin E., Guardascione M., Foltran L., Di Raimo T., Angelini F. et al. Pharmacogenetics of the systemic treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019;25(29):3870–3896. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i29.3870>.
 33. Salmaninejad A., Khoramshahi V., Azani A., Soltaninejad E., Aslani S., Zamani M.R. et al. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. *Immunogenetics*. 2018;70(2):73–86. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1015-5>.
 34. Zou J., Wu D., Li T., Wang X., Liu Y., Tan S. Association of PD-L1 gene rs4143815 C>G polymorphism and human cancer susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2019;215(2):229–234. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.002>.
 35. Sangro B., Melero I., Wadhawan S., Finn R.S., Abou-Alfa G.K., Cheng A.-L. et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;73(6):1460–1469. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.026>.
 36. Singal A.G., Tiro J.A., Gupta S. Improving Hepatocellular Carcinoma Screening: Applying Lessons From Colorectal Cancer Screening. *Clin Gastroenter Hepatol*. 2013;11(5):472–477. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.010>.
 37. Yarchoan M., Xing N., Luan L., Xu H., Sharma R., Popovic A. et al. Characterization of the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(23):7333–7339. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0950>.
 38. Buonaguro L., Mauriello A., Cavalluzzo B., Petrizzo A., Tagliamonte M. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):291–297. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.04.003>.
 39. Zhang L., Ding J., Li Z.-H., Wu J. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma, where are we? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1874(2):188441. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188441>.
 40. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2):449–468. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25>.
Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors*. 2020;10(3s2):449–468. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25>.
 41. Zhu A.X., Park J.O., Ryou B.Y., Yen C.-J., Poon R., Pastorelli D. et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859–870. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9).
 42. Dimri M., Satyanarayana A. Molecular Signaling Pathways and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):491. <https://doi.org/10.3390/cancers12020491>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.
 Написание текста – Горяинова А.Ю.
 Сбор и обработка материала – Кирсанова О.И.
 Перевод на английский язык – Стукань А.И.
 Анализ материала – Горяинова А.Ю., Стукань А.И.
 Проверка критически важного интеллектуального содержания – Шаров С.В.
 Редактирование – Мурашко Р.А.

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyymar
 Text development – Alla Yu. Goryainova
 Collection and processing of material – Olga I. Kirsanova
 Translation into English – Anastasia I. Stukan
 Material analysis – Alla Yu. Goryainova, Anastasia I. Stukan
 Revision of critically important intellectual content – Sergey V. Sharov
 Editing – Roman A. Murashko

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>; mashelueva@yandex.ru

Стукань Анастасия Игоревна, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>; Jolie86@Bk.Ru

Мурашко Роман Алексеевич, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>; kkod@kkod.ru

Шаров Сергей Викторович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>; dr_sch@mail.ru

Кирсанова Ольга Игоревна, врач-радиолог отдела лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0000-0003-0078-1567>; igorevna-best@mail.ru

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>; tsari29@mail.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>; mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>; jolie86@bk.ru

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>; kkod@kkod.ru

Sergey V. Sharov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>; dr_sch@mail.ru

Olga I. Kirsanova, Radiologist, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0078-1567>; igorevna-best@mail.ru

Elena V. Lyamar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>; tsari29@mail.ru