Многолетний эффект пембролизумаба во второй линии терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака

И.А. Джаниян✉, <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>, i-dzhanyan@mail.ru

В.В. Бредер, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbreder@yandex.ru

О.И. Борисова, <https://orcid.org/0000-0002-6830-0064>, dr_borisova@mail.ru

К.К. Лактионов, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

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

Резюме

Выбор оптимальной терапии и последовательности терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) остается непростой задачей для врача-онколога. Применение ингибиторов контрольных точек позволяет получать лекарственное лечение пациентам, которым противопоказана терапия тирозинкиназными ингибиторами или вследствие плохого функционального статуса печени (цирроз Child-Pugh B). Данное клиническое наблюдение иллюстрирует длительный эффект при применении пембролизумаба в качестве 2-й линии терапии у пациентки с распространенным ГЦР, не переносившей сорафениб в стандартной и редуцированной дозах в 1-й линии. С августа 2017 г. по сентябрь 2019 г. было проведено 35 курсов иммунотерапии пембролизумабом с удовлетворительной переносимостью. Наилучший ответ – частичная регрессия опухоли – достигнут после 18 мес. терапии и сохраняется до сегодняшнего дня. Активация вирусного гепатита С была полностью элиминирована в кратчайшие сроки препаратами прямого противовирусного действия без прерывания иммунотерапии. Более благоприятный профиль токсичности и возможность применения у пациентов с нарушением функции печени (Child-Pugh 7–8 баллов) или с непереносимой токсичностью мультикиназных ингибиторов делают иммунотерапевтические препараты методом выбора у данной категории больных.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, вторая линия, ингибиторы контрольных точек, пембролизумаб, иммунотерапия

Для цитирования: Джаниян И.А., Бредер В.В., Борисова О.И., Лактионов К.К. Многолетний эффект пембролизумаба во второй линии терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинский совет*. 2021;(20):150–154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-150-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pembrolizumab as second line therapy for hepatocellular patient

Irina A. Dzhanyan✉, <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>, i-dzhanyan@mail.ru

Valeriy V. Breder, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbreder@yandex.ru

Olga I. Borisova, <https://orcid.org/0000-0002-6830-0064>, dr_borisova@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The optimal hepatocellular cancer (HCC) therapy remains a challenge. Due to checkpoint inhibitors patients with intolerance to the targeted therapy and or those with the impaired liver function can get an appropriate drug therapy. This clinical observation illustrates the long-term effect of pembrolizumab as the 2-line therapy in a patient diagnosed with. Sorafenib in standard doses as first line therapy led to severe toxicity and necessitated the withdrawal of therapy. Although subsequently the doses were reduced and concomitant medications used, sorafenib therapy was discontinued due to pronounced side effects typical of kinase inhibitors. From August 2017 to September 2019, as a part of a clinical study, the patient received 35 courses of immunotherapy with pembrolizumab 200 mg i.v. every 3 weeks, with satisfactory tolerance. The best response - partial tumor regression - was achieved at 84 weeks of therapy and continues to this day. Favorable toxicity profile makes checkpoints inhibitors a good treatment option in patients with impaired liver function (Child-Pugh 7–8 points) or with intolerable toxicity of kinase inhibitors.

Keywords: hepatocellular carcinoma, second line, checkpoint inhibitors, pembrolizumab, sorafenib

For citation: Dzhanyan I.A., Breder V.V., Borisova O.I., Laktionov K.K. Pembrolizumab as second line therapy for hepatocellular patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):150–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-150-154>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточная эффективность стандартной терапии распространенного ГЦР, а также отсутствие лечебных опций при непереносимости сорафениба определили необходимость поиска новых методов лечения [1]. Расширение спектра лекарственных возможностей улучшило шансы больных метастатическим ГЦР на получение 2-й и последующих линий терапии, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентов [2]. На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы более 10 препаратов различных групп (мультикиназные ингибиторы, моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек иммунного надзора), однако до 2017 г. возможности врача-онколога ограничивались применением сорафениба и химиотерапией с включением препаратов платины и гемцитабина. После прогрессирования или в случае непереносимости сорафениба возможности лекарственного лечения считались исчерпанными. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина (далее – НМИЦ онкологии) на тот момент единственной доступной возможностью получения лекарственной терапии для пациентки было назначение препарата пембролизумаб, которой и посвящен данный клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

У пациентки М., 1937 г.р., в 2003 г. выявлен вирусный гепатит С, пациентка находилась под наблюдением гепатолога, ежегодно проходила обследование. В 2014 г. впервые выявлено объемное образование в печени, были неоднократные биопсии, опухолевого роста в пределах гистологического материала не было обнаружено, противовирусная терапия (до начала противоопухолевого лечения) не проводилась.

В феврале 2017 г. по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости зафиксирован рост образования, пациентка была направлена в НМИЦ онкологии. 22.03.2017 г. выполнена пункция опухоли печени, получена морфологическая верификация диагноза – гепатоцеллюлярный рак. При дообследовании в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлено метастатическое поражение легких. Пациентке рекомендована 1-я линия терапии сорафенибом в дозе 800 мг/сут. Прием начат 24.04.2017 г. Через 3 нед. после начала терапии пациентка отметила появление сыпи на коже рук и ног, доза препарата была редуцирована до 600 мг/сут. На фоне сниженной дозы появились жалобы на диарею до 7 раз в сутки, подъемы артериального давления до 180/100 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии. Прием сорафениба был приостановлен, в течение 8 дней на фоне адекватной сопутствующей терапии (гипотензивные, противодиарейные, местные стероидные препараты) токсичность регрессировала. Принято решение о возобновлении сорафениба в дозе 400 мг 1 раз в день, однако на сниженной дозе

● **Рисунок 1.** КТ органов брюшной полости до начала терапии от 21.08.2017 г.

● **Figure 1.** Abdominal CT scan dated August 21, 2017 prior to initiating a therapy

● **Рисунок 2.** КТ органов брюшной полости от 03.12.2018 г.

● **Figure 2.** Abdominal CT scan dated December 03, 2018

● **Рисунок 3.** КТ органов брюшной полости от 16.01.2019 г.

● **Figure 3.** Abdominal CT scan dated January 16, 2019

препарата отмечалось появление сыпи, покрывающей более 50 % кожи, также возобновились эпизоды повышения АД до 210/100 мм рт. ст. Уже 26.06.2017 г. принято решение об окончательной отмене сорафениба в связи с непереносимой токсичностью, продолжительность таргетной терапии составила 9 нед. В августе 2017 г. пациенткой начата терапия препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг. Стадия на момент начала терапии BCLC – C, T3aN0M1, IV (метастазы в легкие). Альфа-фетопrotein (АФП) перед началом терапии – 24,69 МЕ/мл. В общем анализе крови перед началом лечения отмечена клинически незначимая тромбоцитопения, в биохимическом анализе крови – повышение печеночных трансаминаз 1-й степени.

НАБЛЮДЕНИЕ И ИСХОД

С 29.08.2017 г. начата терапия пембролизумабом 200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день (рис. 1). После 5 введений достигнута стабилизация (–21%) опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). После 5-го введения (через 12,6 нед. от начала терапии) выявлено нежелательное явление (НЯ) – кожная сыпь 2-й степени, сопровождающаяся зудом. Данное НЯ потребовало отсрочки проведения 6-го курса терапии на одну неделю, были использованы местные стероидные средства с положительным эффектом. На 19 нед. (после 6-го введения) зарегистрирована кожная сыпь 3-й степени, терапия пембролизумабом была прервана, назначена системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – метилпреднизолон 1 мг/кг, на фоне чего кожная сыпь регрессировала до 1-й степени через 7 дней. Далее выполнено поэтапное снижение дозы ГКС. Терапия возобновлена с 19.01.2018 г. При плановой КТ от 11.09.2018 г. (после 18-го введения, 54 нед.) выявлено рентгенологическое прогрессирование заболевания в виде роста первичной опухоли (+21% от наилучшего ответа). Учитывая отсутствие клинического ухудшения, было решено продолжить терапию. В ноябре 2018 г. у пациентки отмечено повышение трансаминаз 2-й степени, что было связано с активацией вирусного гепатита С, и после консультации с гепатологом пациентка начала противовирусную терапию препаратом Велпанат с декабря 2019 г. (рис. 2). При очередном обследовании по данным КТ в январе 2019 г. был отмечено уменьшение опухоли (–13% от изначального размера) (рис. 3). 11.09.2019 г. выполнено последнее введение пембролизумаба, пациентка переведена в фазу наблюдения. Объективный ответ со стороны опухоли сохраняется на сегодняшний день (частичная регрессия –48% по данным RECIST 1.1), клинически значимой токсичности более не отмечалось. В настоящее время пациентка не получает другой противоопухолевой терапии. По данным последнего обследования в январе 2021 г. выявлен нормальный уровень АФП, аваскулярное образование в печени прежних размеров – сохраняется полный эффект, цирроз печени СР – А в исходе вирусного гепатита С (вирус в крови не опре-

деляется). Время наблюдения данной пациентки с момента установки диагноза составляет 54,3 мес., с начала терапии пембролизумабом/плацебо – 49,2 мес. (более 4 лет).

ОБСУЖДЕНИЕ

Появление иммунотерапии в арсенале онколога расширило возможности лекарственного лечения больных ГЦР. Благоприятный профиль токсичности, хорошая переносимость и отсутствие доказанного влияния на течение вирусных гепатитов и сопутствующего цирроза печени [3, 4] позволяют назначать пембролизумаб и др. ингибиторы контрольных точек иммунного надзора пациентам, имеющим те или иные противопоказания к применению мультикиназных ингибиторов. Потенциальные предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР до сих пор не найдены, о чем свидетельствует ряд исследований, таких как CheckMate-459, CheckMate-040, KEYNOTE-224, KEYNOTE-240. Корреляции уровня экспрессии PD-L1 с результатами лечения выявлено не было [3–8]. Различный ответ на иммунотерапию, очевидно, обусловлен гетерогенностью ГЦР [5, 9]. С внедрением в практику иммунотерапевтических препаратов все больше внимания уделяется развитию специфических осложнений – иммуопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), их своевременному выявлению и лечению. Так, в данном клиническом наблюдении авторы столкнулись с развитием иммуопосредованной кожной сыпи, площадь поражения кожных покровов составила более 50% и сопровождалась выраженным зудом. По данным результатов клинического исследования KEYNOTE-240, иммуопосредованные НЯ были зарегистрированы у 51 пациента (18,3%) в группе пембролизумаба и у 11 (8,2%) в группе плацебо, из наиболее распространенных – гипотиреоз (5%), гипертиреоз (3,2%) и пневмонит (3,6%). Тяжелые кожные реакции 3–4-й степени составили 2,2% от всех НЯ [10]. Своевременное назначение адекватного лечения (в данном клиническом случае – применение системных ГКС) позволило быстро купировать симптомы и сохранить качество жизни пациентки. Однако даже в случае отмены терапии в связи с развитием серьезных иоНЯ возможно развитие продолжительных ответов опухоли на лечение. Также стоит обратить внимание на специфику рентгенологической оценки опухолевого ответа на терапию: в процессе лечения наблюдалось увеличение целевых очагов на 21% от наилучшего ответа, что соответствовало критериям прогрессирования заболевания по RECIST 1.1. Учитывая отсутствие клинических признаков прогрессирования и снижение уровня АФП, было принято решение продолжить иммунотерапию, затем у пациентки зарегистрирована активация вирусного гепатита С, и была назначена противовирусная терапия с полной эрадикацией вируса, после назначения которой у пациентки на первом контрольном исследовании выявлено уменьшение опухоли, что, скорее всего, связано с назначением пря-

мых противовирусных агентов в сочетании с иммунотерапией. Принципиальным моментом для принятия решения о наличии прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии является рекомендация по продолжению лечения до повторного рентгенологического подтверждения факта прогрессирования. В отсутствие значимого ухудшения общего состояния пациента критически важными оказываются клиническая оценка врачом вероятной пользы от продолжения иммунотерапии [11]. Сохранение качества жизни пациента в процессе и после терапии должно являться несомненным приоритетом лечащего врача.

Результаты исследования KEYNOTE-240 показали, что медиана ВБП для пембролизумаба составила 3,0 мес. по сравнению с 2,8 мес. для плацебо (HR 0,775; 95% ДИ 0,609–0,987; $p = 0,0186$). Медиана общей выживаемости (ОВ) в исследуемой и контрольной группах составила 13,9 мес. и 10,6 мес. соответственно (OR 0,781; 95% ДИ 0,611–0,998; $p = 0,0238$). Пембролизумаб индуцировал частоту объективного ответа (ЧОО) 18,3% (95% ДИ, 14,0–23,4%), по сравнению с 4,4% (95% ДИ, 1,6–9,4%) при использовании только поддерживающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом случае пембролизумаб показал высокую эффективность в лечении распространенного ГЦР у пожилой пациентки во 2-й линии лечения при непереносимости сорафениба; достигнутый эффект сохраняется уже более двух лет с момента окончания терапии. Низкая токсичность, отсутствие негативного влияния на течение вирусных гепатитов, возможность длительного противоопухолевого ответа делают ингибиторы контрольных точек иммунного пути вариантом выбора для категории больных с нарушением функции печени или непереносимостью таргетной терапии. Возможная одновременная с иммунотерапией противовирусная терапия хронического гепатита С безопасна и эффективна в эрадикации вируса. Своевременное выявление и коррекция иммуноопосредованных побочных эффектов терапии способствует сохранению качества жизни пациентов.

Поступила / Received 07.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2021

Принята в печать / Accepted 01.11.2021

Список литературы

1. Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы. *Медицинский совет*. 2019;(10):15–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.
2. Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353–358. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>.
3. El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate 040. *J Clin Oncol*. 2018;36(4 suppl):475–475. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.475.
4. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a nonrandomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
5. Бредер В. В., Лактионов К.К. Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2019;(19):30–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-30-36>.
6. Yau T., Park J.-W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J. et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2019;30(5 Suppl.):v874–875. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029>.
7. Khoeiry 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).
8. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15 suppl):516. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.
9. Llovet J.M., Montal R., Sia D., Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(10):599–616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>.
10. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>.
11. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Пейтова Е.Б., Борисова О.И., Ардзинба М.С. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(10):10–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.

References

1. Kazantseva M.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(10):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.
2. Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353–358. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>.
3. El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate 040. *J Clin Oncol*. 2018;36(4 suppl):475–475. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.475.
4. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a nonrandomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
5. Breder V.V., Laktionov K.K. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-30-36>.
6. Yau T., Park J.-W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J. et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2019;30(5 Suppl.):v874–875. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029>.
7. Khoeiry 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).

8. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):516. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004
9. Llovet J.M., Montal R., Sia D., Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(10):599–616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>.
10. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>.
11. Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Reutova E.V., Borisova O.I., Ardzhinba M.S. Pseudoprogression in patients on immunotherapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(10):10-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Джания Ирина Анатольевна, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; i-dzhanyan@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; vbredr@yandex.ru

Борисова Ольга Игоревна, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; dr_borisova@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; lkoskos@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Dzhanyan, Oncologist at the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; i-dzhanyan@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher at the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbredr@yandex.ru

Olga I. Borisova, Oncologist at the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; dr_borisova@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru