

Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова[✉], pylulkin@mail.ru, А.А. Льянова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, Л.А. Рядинская, Е.А. Калабанова, С.Н. Кабанов, И.А. Удаленкова

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

Резюме

Введение. Применение эритропоэтинов является патогенетическим методом коррекции анемии у онкологических пациентов. **Цель исследования** – дать клиническую оценку эффективности и безопасности применения Эральфона® (эпоэтина альфа) для лечения анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

Материалы и методы. Проанализированы данные о лечении анемии Эральфоном® у 184 пациентов со злокачественными солидными новообразованиями, получающих различные варианты противоопухолевой лекарственной терапии. Препарат вводился подкожно в дозе 12 000 МЕ 3 раза в нед. или 40 000 МЕ 1 раз в нед. Оценивали непосредственный клинический эффект, время до достижения максимального антианемического эффекта, нежелательные явления.

Результаты. Пациенты были стратифицированы по исходной степени анемии, этапам лечения, наличию и локализации метастазов, наличию в анамнезе кровотечений, лекарственной и лучевой противоопухолевой терапии, режиму применения Эральфона®. Время до достижения максимального эффекта было меньше у пациентов младше 65 лет. Достоверных различий в эффективности в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было. У пациентов с генерализованными опухолями эффект был достигнут у достоверно меньшего количества пациентов, особенно при наличии метастазов в кости. При наличии в анамнезе кровотечения из опухоли, химиотерапии и (или) лучевой терапии восстановление гемоглобина проходило медленнее. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия и венозный тромбоз. При дозировке 12 000 МЕ 3 раза в нед. осложнения встречались реже, оссалгии и миалгии не были отмечены.

Заключение. Эпоэтин альфа (Эральфон®) продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении анемии у пациентов с солидными опухолями на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Режим дозирования 12 000 МЕ 3 раза в нед. позволяет лучше контролировать антианемический эффект и нежелательные явления.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтины, злокачественные солидные опухоли, противоопухолевая терапия, эпоэтин альфа

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Льянова А.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Рядинская Л.А., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Удаленкова И.А. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(9):117–125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors during antitumor drug therapy

Lubov Yu. Vladimirova, Natalia A. Abramova[✉], pylulkin@mail.ru, Aza A. Lyanova, Anna E. Storozhakova, Irina L. Popova, Maria A. Teplyakova, Natalya M. Tikhonovskaya, Lyudmila A. Ryadinskaya, Elena A. Kalabanova, Sergey N. Kabanov, Irina A. Udalenkova

National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

Introduction. Erythropoietin (EPO) application is a pathogenetic method for anemia correction in cancer patients.

The purpose of study. Clinical evaluation of the efficacy and safety of Eralfon® (epoetin alpha) in treatment for anemia in patients with malignant solid tumors during medical anticancer therapy.

Materials and methods. We analyzed the data on anemia treatment with Eralfon® in 184 patients with malignant solid tumors receiving various medical anticancer therapies. Eralfon® was injected subcutaneously 12 000 IU 3 times per week or 40 000 IU once a week. Clinical antianemic effect, the time to maximum antianemic effect, adverse events (AE) were analyzed.

Results. Patients were stratified by the grade of anemia, stages of treatment, presence of bone metastases, bleeding, previous medical and radiation anticancer therapies, dosage of Eralfon®. The time to effect was shorter in patients under 65. There were no significant differences in efficacy depending on the dosing regimen of Eralfon®. Efficacy was lower in patients with advanced

tumors, especially in bone metastases. A history of tumor bleeding, chemotherapy and/or radiation therapy prolonged the period of hemoglobin recovery to normal values. Arterial hypertension and venous thrombosis were the most common AE associated with Eralfon®. Eralfon® 12 000 IU 3 times per week caused less frequent complications, with no cases of ossealgia and myalgia.

Conclusion. Eralfon® demonstrated clinical efficacy in treatment for anemia in patients with solid malignant tumors receiving medical anticancer therapy. Dosage of 12 000 IU 3 times per week provided better control of the antianemic effect and adverse events.

Keywords: anemia, erythropoietins, malignant solid tumors, antineoplastic therapy, epoetin alpha

For citation: Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Popova I.L., Tikhanovskaya N.M., Ryadinskaya L.A., Lyanova A.A., Storoshakova A.E., Teplyakova M.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A., Udalenkova I.A. Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors during antitumor drug therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):117–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых нежелательных явлений в онкологии являются анемии, которые могут быть как следствием распространенного опухолевого процесса, так и осложнением противоопухолевой лекарственной терапии. Под анемией подразумевают снижение содержания гемоглобина (Hb) менее 120 г/л и числа эритроцитов в крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребности тканей в кислороде [1]. Выраженность анемии может варьировать в зависимости от распространенности опухоли, возраста пациента и проводимого лечения [2, 3]. По данным регистрационного исследования ECAS (European Cancer Anemia Survey), в которое вошли 15 000 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, снижение концентрации Hb менее 120 г/л исходно было отмечено у 39% пациентов, а если у больных не было анемии на момент постановки диагноза, то она развивалась в процессе дальнейшего лечения с вероятностью 62%, особенно при назначении цитостатической терапии препаратами платины [3, 4].

У пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта нередко хронические оккультные кровотечения, дефицит нутритивных факторов эритропоэза (витаминов и железа). Злокачественные новообразования лимфатической системы часто сопровождаются аутоиммунным гемолизом. Метастатическое поражение костей, особенно плоских, уменьшает плацдарм кроветворения. Значительная роль в развитии опухоль-ассоциированной анемии принадлежит интерлейкину 6, который является главным медиатором продукции печенью полипептида гепцидина – негативного регулятора поступления железа из клеток эпителия кишечника во внеклеточное пространство и плазму крови. При состояниях, сопровождающихся хронической активацией иммунной системы, – опухолях, аутоиммунных заболеваниях, может наблюдаться вторичное повышение концентрации гепцидина, что приводит к недостаточному поступлению железа в костный мозг, несмотря на его существенные запасы в организме (функциональный дефицит железа) [5–7].

Не менее важным фактором, отвечающим за развитие анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями, является относительный или абсолютный дефицит гормона

эритропоэтина (ЭПО) – ключевого регулятора эритропоэза, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и одновременно подавляющему их апоптоз [8]. Дефицит ЭПО при онкологических заболеваниях может быть обусловлен нефротоксичностью (снижение продукции ЭПО почками) или миелотоксичностью проводимой химиотерапии (снижение числа эритроидных предшественников), а также продукцией провоспалительных цитокинов, обладающих противоположным с ЭПО эффектом, – фактора некроза опухоли альфа и интерферона гамма [9–11]. Концентрация циркулирующего эндогенного ЭПО у пациентов с онкологическими заболеваниями значительно ниже, чем у пациентов с железодефицитной анемией аналогичной степени [12]. В целом перечисленные нарушения могут приводить к неэффективному эритропоэзу, когда существующие регуляторные механизмы неспособны поддерживать нормальное количество эритроцитов в крови [13].

Чаще всего проявлениями анемии являются слабость, снижение толерантности к физической и умственной нагрузке с закономерным ухудшением качества жизни [14]. Развитие анемий у онкологических пациентов, согласно современным данным, не только сопряжено с отрицательным влиянием на качество жизни больных, но и является отрицательным прогностическим фактором за счет развития тканевой гипоксии, приводящей к резистентности к лекарственной и лучевой противоопухолевой терапии [15–20]. Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, с одной стороны, меняет пути метаболизма, а с другой – включает механизмы приспособления, приводящие, в частности, к продукции сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF (vascular endothelial growth factor), стимулирующего неоангиогенез в опухоли, способствуя ее росту и метастазированию [18]. Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты спонтанных мутаций. Одним из следствий такого мутагенного состояния клетки являются поломки гена *p53*, определяющего апоптоз [15–18]. Торможение апоптоза значительно уменьшает чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии. Анализ данных для оценки влияния анемии на выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями показал, что медиана ежегодного риска смерти больных с анемией в целом на 65% выше, чем больных без нее [21, 22]. Данные метаанализа 60 иссле-

дований показали увеличение риска смерти при лимфоме на 67%, при раке легкого – на 19%, при раке предстательной железы – на 47%, при опухолях головы и шеи – на 75% [23].

В клинической практике для коррекции анемий применяют гемотрансфузии, препараты железа, а также рекомбинантные человеческие ЭПО.

Применение препаратов железа для коррекции анемии при злокачественных новообразованиях (ЗНО) в качестве самостоятельного лечения в условиях неэффективного эритропоэза зачастую неэффективно. Кроме того, внутривенные препараты железа характеризуются значимой токсичностью и способны вызывать серьезные нежелательные явления [24, 25].

Переливание донорской эритроцитарной массы позволяет достаточно быстро повысить концентрацию Hb и не требует больших материальных затрат. К отрицательным сторонам метода относят риск трансфузионных реакций, возможность передачи инфекции, а также гемосидероз внутренних органов. В некоторых исследованиях было показано, что переливание эритроцитарной массы донора оказывает иммунодепрессивное действие. Риск рецидива опухоли и инфекционных осложнений у больных, оперированных по поводу рака толстой кишки и получавших трансфузии донорской крови, был выше, чем у пациентов, не получавших таких трансфузий [26–28]. Важным недостатком коррекции Hb с помощью трансфузий эритроцитарной массы является кратковременность эффекта. Без повторных, иногда множественных гемотрансфузий анемия быстро прогрессирует.

С конца 80-х гг. XX в. в клиническую практику вошел патогенетический метод коррекции анемии с использованием рекомбинантных ЭПО альфа и бета, идентичных человеческому ЭПО. Взаимодействие данных препаратов с рецепторами гемопозитических клеток эритроидного ростка стимулирует их пролиферацию, дифференцировку и приводит к увеличению продукции эритроцитов костным мозгом [29].

Применение ЭПО у пациентов с онкологическими заболеваниями и анемией, получающих химиотерапию, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями перед оперативным вмешательством с потенциально высокой кровопотерей вызывает повышение концентрации Hb в 60–70% случаев [30, 31]. При этом применение ЭПО сопровождается двукратным уменьшением потребности в гемотрансфузиях и улучшением качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями [30, 31].

Были разработаны пролонгированные лекарственные формы ЭПО, такие как дарбэпоэтин альфа, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, более удобные в применении на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

В то же время широкое и бесконтрольное применение ЭПО в онкологии выявило ряд проблем. Во-первых, это повышение риска тромбозов. Метаанализы исследований по применению ЭПО в онкологии показали наличие тромбозомболических осложнений [30, 32]. Степень риска также зависит от уровня Hb, так как количество

побочных эффектов, ассоциированных с препаратами, которые стимулируют эритропоэз (особенно тромбозомболические и кардиоваскулярные осложнения), выше у пациентов с уровнем Hb ≥ 130 г/л¹. Во-вторых, это потенциальная способность ЭПО негативно влиять на течение онкологического заболевания (стимуляция рецепторов ЭПО на опухолевых клетках, мобилизация эндотелиальных клеток для неоангиогенеза) [33].

Клинические и фармакоэкономические исследования, посвященные сравнению стоимости лечения короткодействующими и пролонгированными ЭПО, не выявили значимых преимуществ пролонгированных форм. Кроме того, в условиях повышенного риска тромбоза при проведении лечения в стационаре использование коротких форм позволяет лучше контролировать данные нежелательные явления [3, 33].

Эральфон® – эпоэтин альфа (ЭПО человека рекомбинантный), применяющийся в клинической практике для коррекции анемий у пациентов со злокачественными новообразованиями с 2014 г., назначается в дозировках 150 МЕ/кг подкожно (п/к) 12 000 МЕ 3 раза в нед. или п/к 40 000 МЕ 1 раз в нед.

Цель исследования – дать клиническую оценку эффективности и безопасности применения Эральфона® для лечения анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 184 пациентов, получавших лечение Эральфоном® по поводу анемии разных степеней выраженности на фоне противоопухолевой лекарственной терапии по поводу злокачественных солидных опухолей в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (Ростов-на-Дону) в 2018–2021 гг. Лечение начинали при уровне Hb ≤ 100 г/л. Пациенты получали лечение препаратом Эральфон® в одной из дозировок: 12 000 МЕ 3 раза в нед. п/к или 40 000 МЕ 1 раз в неделю п/к в течение 8 нед. при еженедельной оценке уровня Hb. При повышении уровня Hb до 120 г/л и более лечение ЭПО приостанавливалось и возобновлялось при снижении уровня Hb < 120 г/л в той же дозе. Для обеспечения достаточного уровня железа в сыворотке крови всем пациентам назначались пероральные или парентеральные препараты железа. В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее чем на 10 г/л при исходном уровне Hb ≤ 100 г/л) лечение Эральфоном® прекращали через 8 нед.

Оценивали исходный уровень Hb, затем перед каждым курсом противоопухолевой лекарственной терапии нежелательные явления, которые могли быть ассоциированы с применением ЭПО. Пациенты были стратифицированы по исходной степени выраженности анемии, этапам лечения ЗНО (неoadъювантная, адъювантная терапия, лечение метастатического процесса), наличию или

¹ NICE. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta323>.

отсутствию метастатического поражения костей, наличию кровотечений в анамнезе, предшествующему химиотерапевтическому анамнезу и лучевой терапии, по режиму применения Эральфона®. Оценивали наличие эффекта и время до его достижения, нежелательные явления на фоне применения Эральфона® согласно критериям CTCAE 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Анализ медиан времени до достижения антианемического эффекта осуществлялся с помощью модели Каплана – Майера, регрессионный анализ – модели Кокса (Cox Regression). Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS Statistics V21.0. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализируемую группу вошли 184 пациента с различными нозологиями на различных этапах специализированного противоопухолевого лечения. Характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В исследуемую группу вошли 46,1% мужчин и 53,9% женщин с различными солидными опухолями в возрасте от 32 до 82 лет, средний возраст составил 66,5 года. 44,5% пациентов (82 чел.) были старше 65 лет.

Большинство пациентов (81%) получали Эральфон® в режиме 12 000 МЕ 3 раза в нед., 19% – в режиме 40 000 МЕ 1 раз в нед.

Среди локализаций чаще всего выявлялся колоректальный рак (31,5%), на втором месте – рак яичников (17,4%), на третьем – рак молочной железы (13,6%). 13,6% пациентов получали неоадьювантную, индукционную или предоперационную химиотерапию, 31,5% – адьювантную или послеоперационную периперационную. 54,9% пациентов получали противоопухолевую лекарственную терапию по поводу метастатического процесса, из них у 24,5% имелись множественные метастазы в кости. У 18,5% пациентов имелись в анамнезе кровотечения из опухоли, 55,4% – обширное хирургическое вмешательство. 66,3% пациентов ранее получали от 2 до 19 курсов противоопухолевой лекарственной терапии и (или) лучевую терапию.

Эральфон® назначался пациентам начиная со II ст. анемии (Hb 80–100 г/л) – 68,5%, в 31,5% случаев – при III ст. анемии (Hb < 80, но > 60 г/л). При IV ст. анемии противоопухолевая лекарственная терапия не проводилась, и такие пациенты в группу не включались.

Результаты проводимой антианемической терапии представлены в *табл. 2*.

Медиана времени терапии Эральфоном® составила 5,8 нед. (1–8 нед.). В каждой из выделенных категорий пациентов оценивали частоту достижения целевого эффекта от лечения (повышение Hb на 20 г/л от исходного уровня в течение 8 нед. от начала терапии), частоту полного эффекта (повышение Hb до 120 г/л и выше) и медиану времени до достижения максимального антианемического эффекта.

В возрастных категориях младше и старше 65 лет частота целевого и полного эффектов была одинаковой (около 75 и 65% соответственно), но время до дости-

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, получавших терапию Эральфоном® (n = 184)

● **Table 1.** Characteristics of patients receiving Eralfon® therapy (n = 184)

Характеристика	Значение, n (%)
Пол: • мужчины; • женщины	85 (46,1) 99 (53,9)
Возраст (лет): • возрастной интервал; • медиана	37–82 66,5
Режим применения Эральфона®: • 12 000 МЕ 3 раза в нед. п/к; • 40 000 МЕ 1 раз в нед. п/к	149 (81,0) 35 (19,0)
Локализация первичной опухоли: • рак легкого; • рак желудка; • колоректальный рак; • рак молочной железы; • рак яичников; • рак шейки матки; • уротелиальный рак; • опухоли головы и шеи; • меланома; • рак почки; • рак поджелудочной железы; • саркомы мягких тканей	14 (7,6) 9 (4,9) 58 (31,5) 25 (13,6) 32 (17,4) 11 (6,0) 7 (3,8) 6 (3,3) 7 (3,8) 4 (2,2) 7 (3,8) 4 (2,2)
Метастазы в кости: • есть; • нет	45 (24,5) 139 (75,5)
Кровотечения, обусловленные опухолью, в анамнезе: • есть; • нет	34 (18,5) 150 (81,5)
Хирургическое вмешательство в анамнезе: • есть; • нет	102 (55,4) 82 (44,6)
Степень выраженности анемии: • II ст. (Hb 80–100 г/л); • III ст. (Hb менее 80 г/л)	126 (68,5) 62 (31,5)
Предшествующая химиотерапия и (или) лучевая терапия: • есть; • нет	122 (66,3) 62 (33,7)
Этапы лечения: • неоадьювантная (индукционная, периперационная) терапия; • адьювантная терапия; • лечение метастатического процесса	25 (13,6) 58 (31,5) 101 (54,9)

жения максимального эффекта было меньше у более молодых пациентов (5,1 в сравнении с 6,3 нед., $p = 0,048$).

Достоверных различий в клинической эффективности в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было (целевой результат – 75,8 и 77,1%, полный эффект – 66,4 и 65,7%).

● **Таблица 2.** Результаты проводимой антианемической терапии Эральфоном® у пациентов с солидными опухолями в зависимости от клинических факторов

● **Table 2.** Results of antianemic therapy with Eralfon® in patients with solid tumors depending on clinical factors

Подгруппа	Эффект от лечения, n (%)	Полное разрешение анемии, n (%)	Время до достижения максимального эффекта, медиана (нед.)	95% ДИ	p
Возраст (лет): • до 65, n = 106; • старше 65, n = 82	79 (74,5%) 61 (74,3%)	68 (64,2%) 54 (65,7%)	5,1 6,3*	2–6 4–8	0,048
Режим применения Эральфона®: • 12 000 МЕ 3 раза в нед. п/к, n = 149; • 40 000 МЕ 1 раз в нед. п/к, n = 35	113 (75,8%) 27 (77,1%)	99 (66,4%) 23 (65,7%)	5,5 5,7	4–7 4–7	0,237
Метастазы в кости: • есть, n = 45; • нет, n = 139	25 (55,6%) 115 (82,7%)*	18 (40,0%) 104 (74,8%)*	7,3 4,2*	4–8 1–6	0,039
Признаки кровотечения, обусловленного опухолью, в анамнезе: • есть, n = 54; • нет, n = 134	39 (72,2%) 101 (75,4%)	28 (51,9%) 94 (70,1%)*	7,2 5,3	4–8 3–6	0,042
Хирургическое вмешательство в анамнезе: • есть, n = 102; • нет, n = 82	77 (75,5%) 63 (76,8%)	70 (68,6%) 52 (63,4%)	6,5 4,2	4–8 2–6	0,156
Степень выраженности анемии: • II ст., n = 126; • III ст., n = 62	98 (77,8%) 42 (67,7%)*	86 (68,3%) 36 (58,1%)*	4,8 6,4*	2–6 4–8	0,049
Предшествующая химиотерапия и (или) лучевая терапия: • есть, n = 122 • нет, n = 62	90 (73,8%) 50 (80,6%)	56 (45,9%) 46 (74,2%)*	6,7 5,3*	5–8 2–7	0,040
Этап лечения: • неoadъювантная (индукционная, периоперационная) терапия, n = 25; • адъювантная терапия, n = 58; • лечение метастатического процесса, n = 101	21 (84,0%)* 47 (81,0%)* 72 (71,3%)	19 (76,0%)* 45 (77,6%)* 57 (56,4%)	4,3* 4,6* 6,2	2–5 2–7 4–8	< 0,05

* Достоверные отличия показателей в группах стратификации.

● **Таблица 3.** Нежелательные явления при терапии Эральфоном® у пациентов с солидными опухолями в зависимости от дозировки препарата, n (%)

● **Table 3.** Adverse events during Eralfon® therapy in patients with solid tumors depending from drug dosage, n (%)

Осложнение	Всего (n = 184)	12 000 МЕ 3 раза в нед. (n = 149)	40 000 МЕ 1 раз в нед. (n = 35)
Гриппоподобный синдром I ст.	20 (10,9)	16 (10,7)	4 (11,4)
Тромбоцитоз I–II ст.	39 (21,2)	31 (20,8)	8 (22,8)
Повышение артериального давления I–II ст.	11 (6,0)	9 (6,0)	2 (5,7)
Венозный тромбоз	20 (10,9)	12 (8,1)	8 (22,8*)
Оссалгия, миалгия I–II ст.	9 (4,9)	0 (0)	9 (4,9*)
Местные реакции I ст.	6 (3,3)	3 (2,0)	3 (8,6*)

* Достоверные отличия режимов применения Эральфона®, p < 0,05.

У пациентов, получавших неоадьювантную и адьювантную терапию в сравнении с генерализованными процессами, эффект от лечения ЭПО был достигнут у достоверно большего количества пациентов, как целевой (84,1 и 71,3% соответственно, $p = 0,046$), так и полный (76, 77,6 и 56,4% соответственно, $p = 0,039$), и развивался быстрее (4,3, 4,6 и 6,2 нед., $p = 0,045$). Особенно часто неудачи лечения были отмечены у пациентов с множественным поражением костей: целевой эффект был достигнут у 55,6% пациентов, восстановление показателей Hb до нормального уровня – только у 40%, медиана времени до максимального эффекта составила 7,3 нед.

В зависимости от наличия признаков кровотечения, обусловленного опухолью, в анамнезе частота достижения целевого результата не отличалась (около 75%), но восстановить Hb до нормального уровня удавалось достоверно реже ($p = 0,039$), и восстановление проходило медленнее (51,9 и 70,1%, 5,3 и 7,2 нед. соответственно, $p = 0,042$).

В зависимости от наличия хирургического вмешательства в анамнезе отличий в подгруппах не выявлено.

В зависимости от наличия предшествующей химиотерапии и (или) лучевой терапии в анамнезе частота достижения целевого результата достоверно не отличалась, но восстановить Hb до нормального уровня удавалось достоверно реже, и восстановление проходило медленнее (45,9 и 74,2%, 5,3 и 6,7 нед. соответственно, $p = 0,040$).

В зависимости от степени выраженности анемии частота достижения целевого результата и полного эффекта достоверно отличалась примерно на 10% в пользу II ст. анемии в сравнении с III ст., восстановление при меньшей степени анемии проходило значимо быстрее (4,8 и 6,4 нед. соответственно), $p = 0,049$.

В зависимости от режима применения Эральфона® достоверных различий в эффективности лечения – скорости и полноте показателей восстановления гематологических показателей – не выявлено, целевой уровень повышения Hb достигнут более чем у 75% пациентов, полное разрешение анемии – у 65% пациентов.

Нежелательные явления, которые могут быть связаны с применением Эральфона®, представлены в *табл. 3*.

Из нежелательных явлений, которые могут быть связаны с применением Эральфона®, наблюдались гриппоподобный синдром в 10,9% случаев, ухудшение течения артериальной гипертензии – в 6%, тромбоцитоз – в 21,2%, венозные тромбозы – в 10,9%, оссалгии – в 4,9%, местные реакции – в 3,2%. В то же время ряд перечисленных нежелательных явлений может быть связан и с проводимой противоопухолевой терапией.

В целом можно отметить удовлетворительную переносимость препарата. В зависимости от режима применения отмечены некоторые различия в частоте нежелательных явлений в зависимости от режима применения Эральфона®. При дозировке 12 000 МЕ 3 раза в нед. достоверно реже отмечены венозный тромбоз (8,1 и 22,8% соответственно) и местные реакции (2,0 и 8,6% соответственно), оссалгии и миалгии при данном режиме не наблюдались (0 и 4,9% соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии, индуцированной опухолью и (или) проводимой противоопухолевой терапией, ее влияния на качество жизни пациентов, течение заболевания и эффективность противоопухолевого лечения существует и требует определенных лечебных мероприятий [14–17].

Данные проведенного нами исследования по применению рекомбинантного эпоэтина альфа Эральфона® для коррекции анемии у больных с различными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии в целом согласуются с данными литературы в аспектах эффективности препарата [30, 31]: в нашей группе пациентов зарегистрировано увеличение уровня Hb на 20 г/л и более у 76,1% пациентов (140 чел.) и полное разрешение анемии у 66,3% (122 чел.). При анализе антианемического эффекта по подгруппам выявлен ряд различий, которые являются закономерными, исходя из клинической ситуации. В частности, отмечены более полное и быстрое повышение и восстановление уровня Hb у пациентов, получавших неоадьювантную и адьювантную терапию в сравнении с генерализованными процессами, особенно при наличии метастатического поражения костей. При наличии признаков кровотечения, обусловленного опухолью, в анамнезе восстановить Hb до нормального уровня удавалось достоверно реже, и восстановление проходило медленнее, как и у пациентов, получавших ранее предшествующую химиотерапию и (или) лучевую терапию. При наличии выраженной анемии и у пациентов старших возрастных групп (старше 65 лет) антианемический эффект также развивался медленнее. Достоверных различий в эффективности антианемической терапии в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было.

При анализе обусловленных Эральфоном® нежелательных явлений выявлено более частое развитие местных реакций, венозных тромбозов, оссалгий и миалгий при использовании пролонгированной формы препарата, что согласуется с данными предшествующих исследований [33]. В целом следует отметить, что режим применения Эральфона® 12 000 МЕ 3 раза в нед. в сравнении с 40 000 МЕ 1 раз в нед. позволяет достичь более управляемого подъема Hb, лучше контролировать возникающие нежелательные явления, к тому же является экономически более выгодным [3]. По ряду аспектов препараты эпоэтина альфа имеют преимущества перед эпоэтинами бета: они максимально близки по структуре и действию к эндогенному ЭПО, более короткий период их полувыведения минимизирует риск гиперстимуляции костного мозга, что улучшает переносимость препарата, обеспечивая тем самым эффективную и обладающую высоким профилем безопасности коррекцию анемии с достижением целевого уровня Hb [34–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании Эральфон® продемонстрировал клиническую эффективность при лечении анемии у пациентов с солидными ЗНО, сравнимую с результатами многоцентровых международных и российских исследований в отношении эффективности и безопасности. Полученные данные указывают на необходимость учета

факторов риска развития нежелательных явлений, таких как артериальная гипертензия и венозный тромбоз, при отборе пациентов для терапии Эральфоном®. Режим введения 12 000 ME 3 раза в нед. представляется более благоприятным с клинической и экономической точки зрения.



Поступила / Received 17.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2022

Принята в печать / Accepted 12.04.2022

Список литературы / References

1. Снеговой А.В., Аapro М., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Королева И.А., Ларионова В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;(4s):316–326. Режим доступа: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/198/207>.
2. Coleman R., Abrahamsson P.A., Hadji P. (eds.). *Handbook of cancer-related bone disease*. Bristol: BioScientifica; 2012. 260 p.
3. Ларионова В.Б., Крысанов И.С., Снеговой А.В., Зейналова П.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Онкогематология*. 2018;13(2):48–61. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61>.
4. Larionova V.B., Krysanov I.S., Snegovoy A.V., Zeinalova P.A., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Rational supportive therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmaco-economic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation. *Oncogematologiya*. 2018;13(2):48–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61>.
5. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascón P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293–2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>.
6. Grotto H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol*. 2008;25(1):12–21. <https://doi.org/10.1007/s12032-007-9000-8>.
7. Abboud S., Haile D.J. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*. 2000;275(26):19906–19912. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000713200>.
8. Singh P.K., Parsek M.R., Greenberg E.P., Welsh M.J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature*. 2002;417(6888):552–555. <https://doi.org/10.1038/417552a>.
9. Egrie J.C., Browne J.K. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer*. 2001;84(Suppl. 1):3–10. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1746>.
10. Macdougall I.C. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):200–207. <https://doi.org/10.2215/CJN.03840907>.
11. Oberhoff C., Neri B., Amadori D., Petry K.U., Gamucci T., Rebmann U. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol*. 1998;9(3):255–260. <https://doi.org/10.1023/a:1008296622469>.
12. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Лечение анемии в онкологии: роль нового стимулятора эритропоэза Аранесп (дарбэпоэтин альфа). *Современная онкология*. 2007;9(3):69–74. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26695>.
13. Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Treatment of anemia in oncology: the role of the new erythropoiesis stimulator Aranesp (darbepoetin alfa). *Journal of Modern Oncology*. 2007;9(3):69–74. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26695>.
14. Glasy J. Update on safety of ESAs in cancer-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(5):659–666. <https://doi.org/10.6004/jncn.2012.0065>.
15. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):326–335. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-35>.
16. Snegovoy A.V., Larionova V.B., Manzyuk L.V., Kononenko I.B. Anemias in Oncology: Potential of Maintenance Therapy. *Clinical Oncohematology*. 2016;9(3):326–335. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-35>.
17. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*. 1997;34(3 Suppl. 2):13–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9253779/>.
18. Schrijvers D., De Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl. 5:v244–247. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq202>.
19. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20(8 Suppl. 6):25–28. Available at: <https://www.cancernetwork.com/view/quality-life-and-clinical-decisions-chemotherapy-induced-anemia>.
20. Rodgers G.M. 3rd, Becker P.S., Blinder M., Cella D., Chanan-Khan A., Cleeland C. et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(5):628–653. <https://doi.org/10.6004/jncn.2012.0064>.
21. Zhang G., Yang P., Guo P., Miele L., Sarkar F.H., Wang Z., Zhou Q. Unraveling the mystery of cancer metabolism in the genesis of tumor-initiating cells and development of cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1836(1):49–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.03.001>.
22. Францианц Е.М., Саманева Н.Ю., Владимиров Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Тишина А.В. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал/South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6–12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>.
23. Frantsiyants E.M., Samanava N.Yu., Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., Kabanov S.N., Tishina A.V. Blood levels of growth and progression factors in patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>.
24. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харарезов Д.А., Каймакчи Д.О. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колонпроктология*. 2021;20(2):42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>.
25. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Timoshkina N.N., Kharagezov D.A., Kaymakchi D.O. et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2021;20(2):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>.
26. Schwab M., Zanger U.M., Marx C., Schaeffeler E., Klein K., Dippon J. et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2131–2138. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4182>.
27. Nisman B., Barak V., Hubert A., Kaduri L., Lyass O., Baras M., Peretz T. Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer during first-line paclitaxel chemotherapy. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1939–1942. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12820483/>.
28. Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных. *Research in Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):37–42. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-5>.
29. Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. The role of erythropoietin in treatment of anemia in cancer patients. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-5>.
30. Steinmetz H.T. The role of intravenous iron in the treatment of anemia in cancer patients. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(3):177–191. <https://doi.org/10.1177/2040620712440071>.
31. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Lonati V., Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(2):179–187. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1072-3>.
32. Hoff C.M., Lassen P., Eriksen J.G., Hansen H.S., Specht L., Overgaard M. et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? – results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncol*. 2011;50(7):1006–1014. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.592650>.
33. Klein H.G., Spahn D.R., Carson J.L. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9585):415–426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61197-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61197-0).

28. Amato A., Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):CD005033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005033.pub2>.
29. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M., Schwarzer G., Sandercock J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(10):708–714. <https://doi.org/10.1093/jnci/dij189>.
30. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA.* 2008;299(8):914–924. <https://doi.org/10.1001/jama.299.8.914>.
31. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., Schwarzer G., Trelle S., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9674):1532–1542. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60502-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60502-X).
32. Glaspy J., Osterborg A., Ludwig H., Fleishman A., Lillie T., Crawford J. et al. Evaluation of the association between (Hb) events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy induced anemia: an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin. *Eur J Cancer Supplements* 2007;5(4):147–148. [https://doi.org/10.1016/s1359-6349\(07\)70639-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6349(07)70639-0).
33. Большакова С.А., Бычков Ю.М., Казарова М.В. Собственный опыт использования эпоэтина-α (Эральфон®) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков. *Современная онкология.* 2017;19(1):80–84. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129>.
34. Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M., Kazarova M.V. Own experience of treatment by epoetin-α (Eralfon®) of chemotherapy induced anemia. *Journal of Modern Oncology.* 2017;19(1):80–84. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129>.
35. Macdougall I.C., Eckardt K.U. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet.* 2006;368(9539):947–953. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69120-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69120-4).
36. Jamal N.M., Krzyzanski W., Cheung W., Lau C.Y., Messner H.A. Evaluation of epoetin alpha (rHuEPO) and darbepoetin alpha (DARB) on human burst-colony formation (BFU-E) in culture. *J Int Med Res.* 2006;34(1):42–51. <https://doi.org/10.1177/147323000603400105>.
37. Papatheofanis F.J., McKenzie R.S., Mody S.H., Suruki R.Y., Piech C.T. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in predialysis chronic kidney disease patients with anemia. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(5):837–842. <https://doi.org/10.1185/030079906X100113>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А.

Написание текста – Абрамова Н.А.

Сбор и обработка материала – Абрамова Н.А., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Рядинская Л.А., Лянова А.А., Сторожакова А.Э., Теплякова М.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Удаленкова И.А.

Анализ материала – Абрамова Н.А.

Редактирование – Владимирова Л.Ю.

Contribution of authors:

Study concept and design – Lubov Yu. Vladimirova, Natalia A. Abramova

Text development – Natalia A. Abramova

Collection and processing of material – Natalia A. Abramova, Irina L. Popova, Natalya M. Tikhonovskaya, Lyudmila A. Ryadinskaya, Aza A. Lyanova, Anna E. Storozhakova, Maria A. Teplyakova, Sergey N. Kabanov, Elena A. Kalabanova, Irina A. Udalenkova

Material analysis – Natalia A. Abramova

Editing – Lubov Yu. Vladimirova

Информация об авторах:

Владимирова Любовь 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; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; SPIN-код 4857-6202; lubovurievna@gmail.com

Абрамова Наталия 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; <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>; Scopus ID: 57215521055; pylulkin@mail.ru

Лянова Аза Ахметовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>; SPIN-код 5292-6017; blackswan-11@mail.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>; maymur@list.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; <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>; sofira09@rambler.ru

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>; teplyakpva0308@gmail.com

Тихановская Наталья Михайловна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>; ntihanovskaya@mail.ru

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>; riadinskaya10@mail.ru

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>; Scopus ID: 57046062200; alenakalabanova@mail.ru

Кабанов Сергей Николаевич, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>; SPIN-код: 6369-0824; introitrus@mail.ru

Удаленкова Ирина Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>; SPIN-код: 2175-4570; fortum10@rambler.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, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; lubovurievna@gmail.com

Natalia A. Abramova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>; Scopus ID: 57215521055; pylulkin@mail.ru

Aza A. Lyanova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>; blackswan-11@mail.ru

Anna E. Storozhakova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>; maymur@list.ru

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

Maria A. Teplyakova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>; teplyakpva0308@gmail.com

Natalya M. Tikhonovskaya, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>; ntihanovskaya@mail.ru

Lyudmila A. Ryadinskaya, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>; riadinskaya10@mail.ru

Elena A. Kalabanova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>; Scopus ID: 57046062200; alenakalabanova@mail.ru

Sergey N. Kabanov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>; introitus@mail.ru

Irina A. Udalenkova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>; fortum10@rambler.ru