

Терапия BRCA-ассоциированного метастатического рака молочной железы. Эффективность и безопасность применения талазопариба в реальной клинической практике

Е.В. Лубенникова^{1,2}, lubennikova@yandex.ru, А.Л. Корниецкая², Н.С. Дорофеева³, Е.И. Россоха⁴, Е.В. Маркарова⁵, И.В. Юдина⁶, И.Я. Базаева¹, Л.В. Болотина², Т.И. Дешкина², Я.А. Жуликов¹, Е.В. Стасенко⁶, Т.В. Устинова², А.С. Царева¹, Е.В. Артамонова^{1,5,7}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

³ Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, 33

⁴ Алтайский краевой онкологический диспансер; 656049, Россия, Барнаул, ул. Никитина, 77

⁵ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

⁶ Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. PARP-ингибиторы продемонстрировали высокую эффективность при BRCA1/2-ассоциированном Her2-негативном метастатическом раке молочной железы (РМЖ). На основании результатов клинических исследований вошли в стандарты лечения и признаны приоритетной опцией терапии таких опухолей.

Цель. Проанализировать опыт применения талазопариба (Талценна) в условиях реальной клинической практики 6 российских центров.

Материалы и методы. В анализ вошли данные 29 пациенток с HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с гBRCA-мутацией, получавших терапию талазопаривом в 6 российских центрах с апреля 2021 г. Талазопарив назначался в стандартной дозе – 1 мг 1 раз в сут. ежедневно, доза редуцировалась при развитии нежелательных явлений.

Результаты. Медиана возраста больных составила 50 лет. Мутация в гене BRCA1 выявлена у 23 больных, в гене BRCA2 – у 5 больных, одна из пациенток имела мутацию в гене PALB2. До начала терапии талазопаривом пациентки успели получить до 9 линий лечения по поводу метастатической болезни (медиана – 1 линия). Медиана наблюдения за больными на момент анализа составила лишь 4,6 мес. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) не достигнута. Прогрессия отмечена у 10 пациенток на сроке терапии от 1 до 7,5 мес., 19 больных продолжают терапию PARP-ингибитором без признаков прогрессии болезни, со сроком лечения от 2 до 18 мес. Частота объективных ответов составила 57,2%, клиническая эффективность подтверждена в 85,7% наблюдений. При подгрупповом анализе наименьшая эффективность терапии отмечена в группе пациенток, ранее получавших препараты платины, медиана времени без прогрессирования (мВБП) составила 4,5 мес. (95% ДИ 1,79–9,2). В то время как для пациенток, ранее не получавших платиносодержащие режимы, медиана не достигнута. Наиболее частые нежелательные явления терапии талазопаривом относились к гематологической токсичности, отмечены в 34,5% наблюдений. Переливания компонентов крови потребовалось 3 больным, одной из пациенток повторно. Все коррекции доз были обусловлены гематологической токсичностью и потребовалось 7 больным (24,1%), повторная редукция – 3 больным (10,3%).

Выводы. Тестиование на мутации генов BRCA1/2 при Her2-негативном мРМЖ должно быть обязательным методом диагностики. Терапия талазопаривом является эффективной и безопасной опцией лечения больных гBRCAmut HER2-мРМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мутация BRCA, PARP-ингибиторы, талазопарив, Талценна, олапарив

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Корниецкая А.Л., Дорофеева Н.С., Россоха Е.И., Маркарова Е.В., Юдина И.В., Базаева И.Я., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Жуликов Я.А., Стасенко Е.В., Устинова Т.В., Царева А.С., Артамонова Е.В. Терапия BRCA-ассоциированного метастатического рака молочной железы. Эффективность и безопасность применения талазопарива в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2022;16(22):21–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-21-29>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of BRCA-associated metastatic breast cancer. Efficacy and safety of talazoparib in the real-world clinical practice

Elena V. Lubennikova¹, lubennikova@yandex.ru, Anna L. Kornietskaya², Natalia S. Dorofeeva³, Elena I. Rossokha⁴, Ekaterina V. Markarova⁵, Inna V. Yudina⁶, Irina Y. Bazaeva¹, Larisa V. Bolotina², Tatiana I. Deshkina², Yaroslav A. Zhulikov¹, Elena V. Stasenko⁶, Tatiana V. Ustinova², Anastasiya S. Tsareva¹, Elena V. Artamonova^{1,5,7}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

³ Kurgan Regional Oncological Dispensary; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia

⁴ Altai Regional Oncological Dispensary; 77, Nikitin St., Barnaul, 656043, Russia

⁵ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskey; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

⁶ Clinical Oncological Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. PARP inhibitors demonstrated high efficacy in BRCA1/2-associated Her2-negative metastatic breast cancer (BC). They were included in the current standard chemotherapy regimen and recognized as a priority option for the treatment of such tumours following the results of clinical studies.

Aim. Review the experience with talazoparib (Talzenna) in the real-world clinical practice of 6 medical centers in Russia.

Materials and methods. The review included data from 29 patients with HER2-negative metastatic breast cancer associated with a gBRCA mutation, who have been receiving talazoparib therapy in 6 medical centers of Russia since April 2021. Talazoparib was given at the standard dose 1 mg once daily, the dose was reduced, if any adverse event developed.

Results. The median age of the patients was 50 years. 23 patients had a BRCA1 mutation, 5 patients had a BRCA2 mutation and one of the patients had a PALB2 mutation. Prior to starting talazoparib therapy, patients had received up to 9 lines of therapy for metastatic disease, the median was 1 line. The median follow-up period at that time was only 4.6 months. The median recurrence-free survival (RFS) was not reached. Progression was observed in 10 patients with a treatment period of 1 to 7.5 months, 19 patients continued to receive PARP inhibitor therapy without signs of disease progression, with a treatment period of 2 to 18 months. The objective response rate (ORR) was 57.2%, the clinical efficacy was confirmed in 85.7% of cases. The subgroup analysis showed that the lowest efficacy of therapy was reported in the group of patients, who had received prior therapy with platinum-based drugs, the median progression-free time (mPFT) was 4.5 months. (95% CI: 1.79–9.2). While for patients who had not received the prior platinum drug regimens, the median was not reached. Haematologic toxicities were common adverse events (AEs) for the talazoparib therapy, which were reported in 34.5% of cases. Transfusions of blood components were required in 3 patients, one of them required them repeatedly. All dose modifications were due to hematological toxicities. 7 patients (24.1%) required a dose reduction and 3 patients (10.3%) – repeated dose reduction.

Conclusions. Testing for BRCA1/2 mutations in Her2-negative mBC should be a mandatory diagnostic procedure. Talazoparib therapy is an effective and safe treatment option for patients with gBRCAmut HER2-mBC.

Keywords: metastatic breast cancer, BRCA mutation, PARP inhibitors, talazoparib, Talzenna, olaparib

For citation: Lubennikova E.V., Kornietskaya A.L., Dorofeeva N.S., Rossokha E.I., Markarova E.V., Yudina I.V., Bazaeva I.Y., Bolotina L.V., Deshkina T.I., Zhulikov Ya.A., Stasenko E.V., Ustinova T.V., Tsareva A.S., Artamonova E.V. Therapy of BRCA-associated metastatic breast cancer. Efficacy and safety of talazoparib in the real-world clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-21-29>.

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

ВВЕДЕНИЕ

До 10% больных раком молочной железы (РМЖ) являются носителями наследственных мутаций, приводящих к потере функции генов, участвующих в репарации ДНК и активации контрольных точек клеточного цикла [1, 2]. Мутации, нарушающие функции двух важнейших генов, ответственных за репарацию ДНК и развитие РМЖ – BRCA1 и BRCA2, обнаруживаются не менее чем у 5% больных РМЖ. У пациенток же с наличием семейного анамнеза по РМЖ и/или раку яичников частота наличия

мутаций возрастает до 30%¹ [3, 4]. У носителей герминальных мутаций BRCA1/2 риск развития РМЖ к 80 годам достигает 70%, по сравнению с 10% риском для женщин в общей популяции [5].

Для российской популяции определены 8 наиболее частых мутаций, ассоциированных с развитием РМЖ и рака яичников (РЯ). Ген BRCA1: мутации 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T > G (Cys61Gly),

¹ American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017–2018. Atlanta: American Cancer Society. 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>.

2080delA, ген BRCA2: мутация 6174delT. По различным данным именно на эти варианты приходится от 70 до 90% наследственных раков в нашей стране. На основании полученных данных и был разработан стандарт тестирования методом ПЦР. Однако следует учитывать вариабельность мутаций и в случае отрицательного скрининг-теста провести исследование генома методом секвенирования нового поколения (*англ. next generation sequencing, NGS*), что позволяет выявить более редкие значимые мутации [6–8].

Наличие мутаций данных генов ассоциируется с более молодым возрастом возникновения РМЖ, высоким риском рецидива болезни, агрессивным течением и снижением эффективности привычных опций терапии [9, 10]. Долгое время лечение таких пациентов ограничивалось стандартными режимами химио- и эндокринотерапии, однако большую роль сыграло внедрение в клиническую практику пероральных ингибиторов поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (PARP). В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано два PARP-ингибитора для лечения метастатического и местно-распространенного Her2-негативного РМЖ – талазопареб (Талценна) и олапариб (Линпарза).

Первым, одобренным для лечения BRCA-ассоциированного мРМЖ, PARP-ингибитором (PARPi) стал олапариб. В регистрационном исследовании III фазы OlympiAD продемонстрировано преимущество монотерапии олапарибом над стандартной химиотерапией по выбору врача относительно медианы времени без прогрессирования (мВБП): 7,0 против 4,2 мес. ($p = 0,001$) соответственно. Кроме того, новый препарат превзошел классическую химиотерапию по таким важным показателям, как частота объективных ответов (ЧОО), безопасность и качество жизни [11].

Регистрационным для талазопариба стало рандомизированное исследование III фазы EMBRACA [12], дизайн которого был схож с дизайном проекта OlympiAD, однако имел ряд значимых различий. Так, допускалось включение больных, ранее получивших до 3 линий терапии по поводу метастатической болезни, без учета эндокринотерапии, в исследовании с олапарибом пациенты могли получить не более 2 линий терапии. Вторым существенным различием стал бесплатиновый интервал. Оба исследования исключали пациенток с ранее зафиксированным прогрессированием на платиносодержащих режимах по поводу распространенного процесса. В случае неoadьювантного или адьювантного использования химиотерапии на основе препаратов платины время от окончания терапии до рандомизации должно было составлять не менее 12 мес. для исследования OlympiAD и не менее 6 мес. для исследования EMBRACA.

В исследование EMBRACA был рандомизирован 431 пациент в пропорции 2:1 на терапию талазопарибом и химиотерапию по выбору врача соответственно. Исследование достигло конечной точки, продемонстрировав значимое увеличение МВБП в когорте применения талазопариба: 8,6 мес. против 5,6 мес. в контрольной группе ($OP = 0,54, 95\% DI 0,41–0,71; p < 0,001$). Преиму-

щества талазопариба отмечались во всех запланированных подгруппах [12, 13]. Частота объективных ответов достигла 62,6% в группе терапии PARP-ингибитором в сравнении с 27,2% в группе химиотерапии.

Гематологические нежелательные явления III и IV степеней чаще отмечались на фоне терапии талазопаривом (55 против 38%), однако негематологические осложнения были более характерны для терапии по выбору врача (38 против 32% в группе талазопариба). Применение PARP-ингибитора вызывало анемию в 52,8% наблюдений, нейтропению – в 34,6%, тромбоцитопению – в 26,9%. Лечение сопровождалось астенией у 50,3% больных, тошнотой – у 48,6%. Редукция дозы потребовалась 66% больных, однако полная отмена препарата потребовалась лишь в 5,9%.

Несмотря на достаточно высокую частоту нежелательных явлений, показатели качества жизни и общего состояние здоровья, оцениваемые опросниками EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23, были значимо выше в когорте терапии талазопаривом ($p < 0,0001$) [14, 15].

Наличие мутаций BRCA ассоциируется с риском метастатического поражения нервной системы. Было показано, что частота поражения ЦНС при BRCA1-ассоциированном раке достигает 44% в общей популяции и возрастает до 55% при трижды негативном подтипе. Напротив, BRCA2-ассоциированные опухоли реже поражают головной мозг [16], по данным популяционного исследования, представленного R. Haven et al., частота составила 16,7% [17]. Исследование EMBRACA допускало включение пациенток с поражением ЦНС. 43 человека из группы талазопариба (15%) и 20 (13,9%) из группы терапии по выбору врача имели в анамнезе поражение ЦНС. 93 и 100% больных, соответственно, получали лучевую терапию на эти очаги до включения в исследование. Частота объективных ответов относительно интракраниальных очагов была сопоставима в 2 группах: 18,2% для получавших талазопарив и 20,0% в контрольной группе ($OP = 0,78; 95\% DI 0,13–5,80; p = 0,765$). Однако терапия талазопаривом позволила удвоить клиническую эффективность лечения (объективный ответ + длительная стабилизация), она достигнута в 69,7% случаев против 33,3%. Медиана длительности терапии талазопаривом так же превосходила данный показатель в контрольной группе, составив 5,0 мес. (0,1–36,0) против 2,1 мес. (0,4–6,9) [18].

Полученные данные исследований OlympiAD (олапариб) и EMBRACA (талазопариб) проанализированы в метаанализе, опубликованном F. Poggio et al. в 2019 г. [19–21]. Подтверждено значимое преимущество ингибиторов PARP над режимами химиотерапии по выбору врача. Высокая частота объективных ответов, значимое увеличение времени без прогрессирования (ВБП) вне зависимости от линии терапии и подтипа опухоли при удовлетворительной переносимости и сохранении высокого качества жизни обосновали применение ингибиторов PARP в качестве приоритетной опции терапии BRCA-ассоциированного Her2-негативного мРМЖ (HER2-gBRCAm + мРМЖ) [22, 23].

Еще до регистрации талазопариба в Российской Федерации, у 24 больных была возможность получить терапию в рамках программы сострадательного доступа, результаты которой были опубликованы в 2020 г. [24]. Несмотря на значимую предлеченность пациентов, вошедших в исследование, продемонстрирована высокая эффективность и безопасность препарата при BRCA-ассоциированном мРМЖ, мВБГ составила 6,5 мес., клиническая эффективность была отмечена в 71% наблюдений.

Талазопариб зарегистрирован на территории РФ в 2020 г. и вскоре вошел в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Препарат все чаще назначается отечественными онкологами. Цель настоящей публикации – проанализировать опыт применения талазопариба в условиях реальной клинической практики 6 российских центров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ вошли данные 29 пациенток с HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с гBRCA-мутацией (HER2- гBRCAm+ мРМЖ), получавших терапию талазопарибом в 6 российских центрах с апреля 2021 г. Большинство пациенток начали терапию только в 2022 г. после включения препарата в список ЖНВЛП. Талазопариб назначался в стандартной дозе – 1 мг 1 раз

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов
● **Table 1.** Characteristics of the patients

Характеристики пациентов (n = 29)	Значение
Медиана возраста, годы	50 (28–67)
Мутации в гене:	
• BRCA1	23 (79,3%)
• BRCA2	5 (17,2%)
• PALB2	1 (3,4%)
Подтип РМЖ	
• Трижды негативный	21 (72,4%)
• Люминальный Her2-негативный	8 (27,6%)
Количество зон метастазирования:	
• 1	12 (41,4%)
• 2	9 (31%)
• 3 и более	8 (27,5%)
Локализация метастазов:	
• Кости	9 (31%)
• Легкие	12 (41,4%)
• Печень	5 (17,2%)
• ЦНС	9 (31%)
• Л/узлы; мягкие ткани	13 (44,8%)
Количество линий предшествующей терапии мРМЖ	0–9
• медиана	1
Линия применения талазопариба	
• 1-я	9 (31%)
• 2-я	8 (27,6%)
• 3-я	2 (6,9%)
• 4-я и более	10 (34,5%)
Препараторы платины в анамнезе	13 (44,8%)
• в терапии метастатического РМЖ	10 (34,4%)

в сут. ежедневно, доза редуцировалась при развитии нежелательных явлений. Оценка эффективности проводилась согласно рутинной практике лечебного учреждения с использованием доступных методов обследования. Нежелательные явления (НЯ) оценены по международной шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0 (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events).

Все пациентки имели подтвержденный мутационный статус. Мутация в гене BRCA1 выявлена у 23 больных, в гене BRCA2 – у 5 больных, одна из пациенток имела мутацию в гене PALB2. У 20 (68,9%) больных отмечены типичные мутации, выявленные скрининговым ПЦР-тестом. У 9 (31,1%) больных мутации выявлены методом секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациенток на момент начала терапии PARP-ингибитором составила 50 лет. Однако важно отметить, что медиана возраста на момент постановки первичного диагноза была гораздо ниже – 42 года. Метастатическое поражение висцеральных органов диагностировано у 55% больных. У 9 больных (31%) зафиксировано поражение ЦНС, одна из пациенток погибла во время проведения лучевой терапии на весь объем головного мозга по поводу множественного поражения, успев получить только 6 нед. терапии талазопарибом. Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1. Обобщенные данные о длительности терапии талазопарибом, линии лечения и наличия препаратов платины в анамнезе представлены на рис. 1.

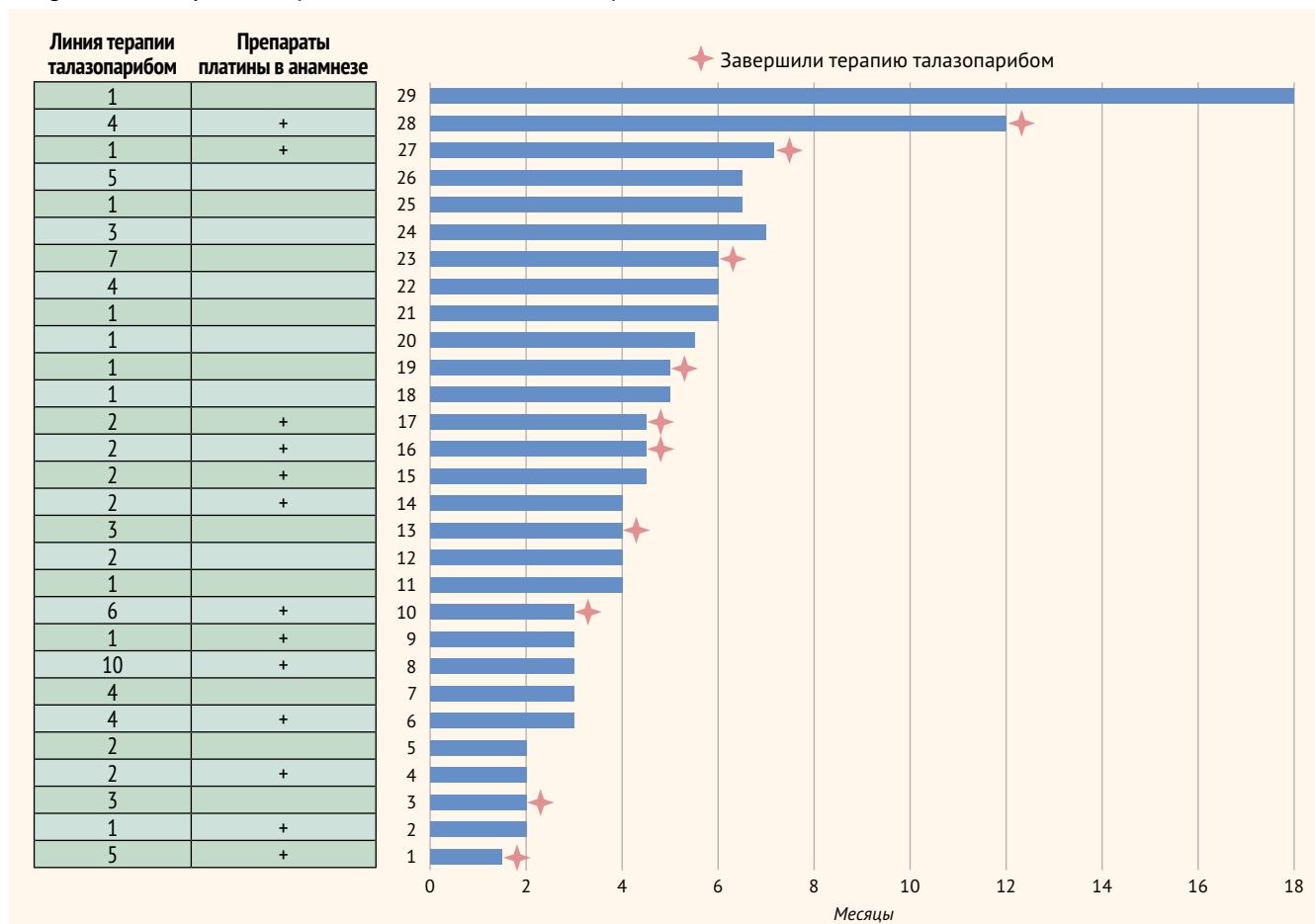
Первично множественные злокачественные новообразования диагностированы у 9 пациенток (31,1%): метахронный рак молочных желез зафиксирован у 7 больных, у 1 –синхронный рак молочных желез, еще у одной пациентки – метахронный рак почки. Отягощенный семейный анамнез по злокачественным опухолям установлен для 19 (65,5%) больных.

До начала терапии талазопарибом пациентки успели получить до 9 линий лечения по поводу метастатической болезни, однако медиана числа линий составила – 1. Все пациентки с люминальным Her2-отрицательным мРМЖ прошли от 1 до 4 линий эндокринотерапии, лишь 1 пациентка не получала комбинацию с ингибиторами CDk4/6.

Мутации BRCA1/2 диагностированы при лечении ранних стадий у 11 больных (37,9%), также у 11 больных мутационный статус оценен при первом рецидиве болезни. 7 пациенток (24,1%) успели получить несколько линий терапии по поводу метастатической болезни прежде, чем им было проведено генетическое тестирование.

Абсолютное большинство пациенток начали терапию талазопарибом в 2022 г., в связи с чем медиана наблюдения на данный момент составляет лишь 4,6 мес. Прогрессия отмечена у 10 пациенток на сроке терапии от 1 до 7,5 мес. 19 больных продолжают терапию PARP-ингибитором без признаков прогрессии болезни, со сро-

● Рисунок 1. Эффективность талазопариба в условиях реальной клинической практики
 ● Figure 1. Efficacy of talazoparib in the real-world clinical practice



ком терапии от 2 до 18 мес. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнута.

Часть пациенток, начавших терапию недавно ($n = 8$), еще не прошла контрольное обследование. Эффективность оценена у 21 больной. Прогрессирование болезни при первой же оценке зафиксировано у 3 женщин (14,3%). У остальных 18 больных (85,7%) отмечена клиническая эффективность лечения: полная и частичная регрессия – 12 пациенток (57,2%), стабилизация – 6 (28,5%). Эффективность терапии в зависимости от подтипа представлена в табл. 2.

Полученные результаты сопоставимы с результатами исследования EMBRACA, где частота объективных ответов составила 62,6% (95% ДИ 55,8–69,0) [12]. Полная регрессия проявлений болезни зафиксирована в 5,5% наблюдений из группы терапии талазопаривом, в группе терапии по выбору врача полных регрессий отмечено не было. В нашем исследовании полный ответ достигнут у 1 больной с ГР+Her2- мРМЖ с поражением печени.

Нами проведена оценка эффективности терапии в зависимости от линии лечения, пациентки были разделены на получающих терапию в 1-й линии (9–31%) и терапию последующих линий (20–69%). Несмотря на то что медианы времени без прогрессирования не достигнуты в указанных группах (малое число зафиксированных событий) в численном эквиваленте разли-

● Таблица 2. Оценка эффективности в зависимости от подтипа рака молочной железы

● Table 2. Evaluation of efficacy depending on the breast cancer subtype

Оценка эффекта	ТН подтип ($n = 16$)	Люминальный Her2-негативный подтип ($n = 5$)
Частичная регрессия + полная регрессия	7 (43,7%)	5 (100%)
Стабилизация	6 (37,5%)	-
Прогрессия	3 (18,%)	-

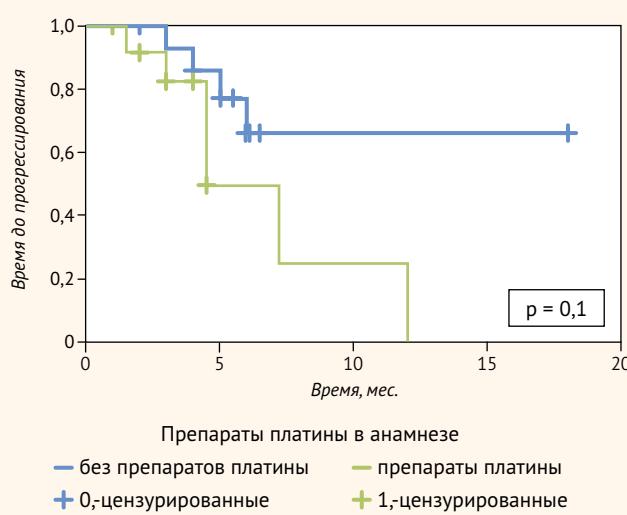
чия оказались существенными. Так, среднее время терапии талазопаривом в 1-й линии в настоящее время составляет 11,3 мес. (95% ДИ 4,6–17,9) против 7,9 мес. (95% ДИ 5,6–10,3). Тем не менее для окончательной интерпретации результатов следует дождаться достижения медиан и оценить статистическую значимость различий.

Медиана ВБП в группе терапии талазопаривом исследования EMBRACA составила 8,6 мес. и значимо превосходила мВБП контрольной группы в 5,6 мес. (ОР=0,54; 95% ДИ 0,41–0,71; $p < 0,001$). Ожидаемо наилучшие результаты отмечены для пациентов, получавших талазопарив в 1-й линии, мВБП для них составила 9,8 мес (95% ДИ 8,5–13,3) [13].

Важным вопросом остается эффективность PARP-ингибиторов после применения препаратов платины. Как было показано в исследованиях EMBRACA и OLYMPIA, предшествующая терапия препаратами платины снижала эффективность PARP-ингибиторов [8, 13]. Проведенный под анализ исследования EMBRACA демонстрирует уменьшение ВБП как в группе терапии талазопарибом, так и в контрольной группе, мВБП – 6,4 (0,7–38,2) против 2,1 (0,2–9,2) соответственно. Важно отметить, что терапия талазопарибом была высокоэффективна для больных, получивших производные платины в нео/адьювантных режимах: мВБП составило 8,9 мес. и значимо пре- восходило мВБП в группе сравнения – 2,9 мес. Эффективность снижалась в подгруппе пациентов, успевших получить препараты платины по поводу метастатической болезни, медианы ВБП составили 5,6 и 4,3 мес. соответственно [25, 26].

В нашем исследовании 13 больных ранее получали производные платины, 10 пациенток по поводу метастатической болезни. В исследование EMBRACA также допускалось включение пациенток, ранее получивших препараты платины. Однако важно уточнить, что после окончания нео/адьювантного применения должно было пройти как минимум 6 мес. В случае лечения метастатической болезни не допускались пациенты, ранее имевшие прогрессирование на препаратах платины, интервал от окончания терапии должен был составлять не менее 8 нед. Среди наших пациенток только пятеро соответствовали бы критериям включения международного исследования. У остальных 8 больных прогрессия отмечалась на фоне терапии производными платины, что, скорее всего, привело к неудовлетворительным результатам лечения в данной когорте. При подгрупповом анализе, именно среди пациенток, ранее получивших препараты платины, достигнута медиана ВБП, она составила 4,5 мес. (95% ДИ 1,79–9,2). В то время как для пациенток, ранее не получавших платиносодержащие режимы, медиана не достиг-

- **Рисунок 2.** Время без прогрессирования в зависимости от терапии препаратами платины в анамнезе
- **Figure 2.** Progression-free time depending on the history of platinum-based drug therapy



нута (рис. 2). Ввиду малого числа событий требуется дальнейшее наблюдение, полученные на сегодняшний день различия не достигли статистической значимости.

Наиболее частые НЯ терапии талазопарибом относились к гематологической токсичности. Так, у 5 больных (17,2%) отмечена анемия II–III степеней, у 6 пациенток – тромбоцитопения II–IV степеней (20,6%). Нейтропении отмечались реже: в одном случае отмечена нейтропения II степени, еще у одной женщины – длительная нейтропения IV степени привела к редукции дозы на один уровень, до 0,75 мг. Переливания компонентов крови потребовались 3 больным. Одной пациентке выполнялись повторные переливания эритроцитарной массы и тромбоконцентратов в связи с рецидивирующей гематологической токсичностью (тромбоцитопения и анемия), после 3-й редукции дозы, до 0,25 мг, токсичность не превышала I степени, и пациентка продолжила лечение с эффектом. Все коррекции доз были обусловлены гематологической токсичностью и потребовались 7 больным (24,1%), повторная редукция – 3 больным (10,3%), редукция до 0,25 мг в одном случае, описанном ранее.

К другим НЯ относились астения и тошнота, явления были невыраженными и позволили пациенткам сохранять привычный образ жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на короткий период наблюдения, полученные нами данные о лечении 29 больных демонстрируют эффективность талазопариба при BRCA-ассоциированном Her2-негативном мРМЖ в различных клинических подгруппах. Ожидаемо наилучшие результаты отмечены в ранних линиях и у пациенток, ранее не получавших препараты платины по поводу метастатического РМЖ.

На основании характеристик больных, вошедших в данный анализ, вырисовывается портрет пациента, получающего PARP-ингибиторы в реальной российской практике. Это молодая женщина, чаще с трижды негативным подтипов мРМЖ, поражением висцеральных органов и ЦНС. Основываясь на результатах клинических исследований, высоких показателях достижения объективных ответов, эффективности при метастатическом поражении ЦНС, онкологи выбирают PARP-ингибитор в качестве приоритетного варианта лечения. Важно отметить, при настоящем анализе медиана ранее проведенных линий терапии по поводу мРМЖ составила только одну, в сравнении с ранее доложенным опытом применения талазопариба в Российской Федерации, где 62,5% больных до включения в исследование успели получить 2 и более линий химиотерапии [20].

Результаты анализа подтверждают данные крупных международных исследований о приоритетном назначении PARP-ингибитора в ранних линиях, где его эффективность значительно выше. На этом фоне крайне актуальным остается своевременное тестирование пациентов на носительство мутаций BRCA1/2. Как видно из нашего исследования, четверть больных успели получить несколько линий терапии по поводу метастатического заболева-

ния до того, как были направлены на генетическое тестирование. У 30% включенных в анализ пациенток обнаружены нетипичные мутации, для чего потребовалось выполнение диагностики методом NGS. Необходимо утвердить генетическое тестирование как обязательный этап диагностики если не при ранних стадиях, то при

первом же прогрессировании болезни. Что позволит назначить необходимую патогенетическую терапию, улучшив прогноз болезни значимой части пациентов. 

Поступила / Received 03.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2022

Принята в печать / Accepted 07.11.2022

Список литературы / References

- Rizzolo P, Silvestri V, Falchetti M, Ottini L. Inherited and acquired alterations in development of breast cancer. *Appl Clin Genet*. 2011;4(4):145–158. <https://doi.org/10.2147/TACG.S13226>.
- Godet I, Gilkes D.M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther*. 2017;4(1):10.15761/ICST.1000228. <https://doi.org/10.15761/ICST.1000228>.
- Tung N, Lin N.U., Kidd J., Allen B.A., Singh N., Wenstrup R.J. et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1460–1468. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>.
- Winter M.P., Nilsson E., Olsson A.M., George Y., Chen A., Kvist T. et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1532–1538. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw209>.
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(4):258–266. Режим доступа: <http://practical-oncology.ru/articles/191.pdf>. Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Practical Oncology*. 2010;11(4):258–266. (In Russ.) Available at: <http://practical-oncology.ru/articles/191.pdf>
- Водолажкий Д.И., Шатова Ю.С., Комова Е.А., Двадненко К.В. Частота встречаемости BRCA-мутаций в Южном федеральном округе у больных с клиническими признаками рака молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17860>. Vodolazhkiy D.I., Shatova Yu.S., Komova E.A., Dvadnenko K.V. BRCA mutations among the patients with clinically hereditary breast cancer in the south federal state. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17860>.
- Наiletov А.А., Молокова О.А., Зырянов А.В., Фёдоров Н.М., Бурханова Л.А. Оптимизация диагностики, индивидуализация лечения и диспансерного наблюдения больных с BRCA-обусловленными формами РМЖ. *Тюменский медицинский журнал*. 2015;17(3):49–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-diagnostiki-individualizatsiya-lecheniya-i-dispansernogo-nablyudeniya-bolnyh-s-brca-obuslovlennymi-formami-rmzh>. Nailetov A.A., Molokova O.A., Zyraynov A.V., Fedorov N.M., Burhanova L.A. Diagnostic and treatment optimization in patients with hereditary breast cancer. *Tyumen Medical Journal*. 2015;17(3):49–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-diagnostiki-individualizatsiya-lecheniya-i-dispansernogo-nablyudeniya-bolnyh-s-brca-obuslovlennymi-formami-rmzh>.
- Lee H.B., Han W. Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):301–307. <https://doi.org/10.4048/jbc.2014.17.4.301>.
- Caulfield S.E., Davis C.C., Byers K.F. Olaparib: a novel therapy for metastatic breast cancer in patients with a BRCA1/2 mutation. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(2):167–174. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2019.10.2.6>.
- Robson M, Im S.A., Senkus E, Xu B, Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
- Littl J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>.
- Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H., Fehrenbacher L. et al. Outcomes in clinically relevant patient subgroups from the EMBRACA study: Talazoparib vs. Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;4(1):pkz085. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz085>.
- Ettl J., Quek R.G.W., Lee K.H., Rugo H.S., Hurvitz S., Gonçalves A. et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Ann Oncol*. 2021;32:S481–S488. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.555>.
- in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1939–1947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy257>.
- De Bono J., Ramanathan R.K., Mina L., Chugh R., Glaspy J., Rafii S. et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(6):620–629. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1250>.
- Atchley D.P., Albarracín C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4282–4288. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231>.
- Garber H.R., Raghavendra A.S., Lehner M., Qiao W., Gutierrez-Barrera A.M., Tripathy D. et al. Incidence and impact of brain metastasis in patients with hereditary BRCA1 or BRCA2 mutated invasive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):46. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00407-z>.
- Litton K.J., Ettl J., Hurvitz S.A., Martin M., Roche H., Lee K.-H. et al. Clinical outcomes in patients (pts) with a history of central nervous system (CNS) metastases receiving talazoparib (TALA) or physician's choice of chemotherapy (PCT) in the phase 3 EMBRACA trial. *J Clin Oncol*. 39(15_Suppl):1090–1090. http://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl1090.
- Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., Conte B., Martel S., Maurer C. et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000361. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000361>.
- Robson M, Im S.A., Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N. et al. Olympiad extended follow-up for overall survival and safety: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2- negative metastatic breast cancer. *Cancer Research*. 2020;80(4):PD4–03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs19-pd4-03>.
- Robson M, Ruddy K.J., Im S.A., Senkus E, Xu B, Domchek S.M. et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the Olympiad trial. *Eur J Cancer*. 2019;120:20–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.023>.
- Molife L.R., Mateo J., McGoldrick T., Krebs M., Drew Y., Banerjee S.M. et al. Safety and efficacy results from two randomized expansions of a phase I study of a tablet formulation of the PARP inhibitor, olaparib, in ovarian and breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):3048. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl3048.
- Menezes M.C.S., Raheem F., Mina L., Ernst B., Batalini F. PARP Inhibitors for Breast Cancer: Germline BRCA1/2 and Beyond. *Cancers*. 2022;14(17):4332:2–18. <https://doi.org/10.3390/cancers14174332>.
- Семиглазова Т.Ю., Лубенникова Е.В., Болотина Л.В., Орлова Р.В., Моисеенко Ф.В., Авраменко А.И. и др. Отечественный многоцентровой опыт применения талазопарива в лечении больных BRCA-ассоциированным метастатическим раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(20):143–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-143-149>. Semiglazova T.Yu., Lubennikova E.V., Bolotina L.V., Orlova R.V., Moiseenko F.V., Avramenko A.V. et al. Russian multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with BRCA-associated metastatic breast cancer. *Meditinskij Sovet*. 2020;(20):143–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-143-149>.
- Martin M., Eiermann W., Rugo H.S. EMBRACA: comparison of efficacy and safety of talazoparib and physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer, a germline BRCA1/2 mutation, and prior platinum treatment. *Ann Oncol*. 2018;29(8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy272.293>.
- Martin M., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Roche H., Lee K. et al. Outcomes of Patients (Pts) Who Had Received Prior Platinum (PP) Therapy in the Phase 3 EMBRACA Trial of Talazoparib (TALA) vs Physician's Choice of Chemotherapy (PCT) in Patients With Germline BRCA1/2 Mutated (gBRCA1/2mut) Advanced Breast Cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2021;32:S481–S488. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.555>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л.**
 Концепция и дизайн исследования – **Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л.**
 Написание текста – **Лубенникова Е.В., Базаева И.Я., Жуликов Я.А., Царева А.С.**
 Сбор и обработка материала – **Лубенникова Е.В., Маркарова Е.В., Россоха Е.И., Юдина И.В., Корниецкая А.Л., Дорофеева Н.С., Базаева И.Я., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Жуликов Я.А., Стасенко Е.В., Устинова Т.В., Царева А.С.**
 Обзор литературы – **Лубенникова Е.В., Царева А.С.**
 Анализ материала – **Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л.**
 Статистическая обработка – **Лубенникова Е.В.**
 Редактирование – **Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л., Маркарова Е.В., Россоха Е.И., Юдина И.В., Дорофеева Н.С. Базаева И.Я., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Жуликов Я.А., Стасенко Е.В., Устинова Т.В., Царева А.С.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Артамонова Е.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Lubennikova, Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya**
 Study concept and design – **Elena V. Lubennikova, Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya**
 Text development – **Elena V. Lubennikova, Irina Y. Bazaeva, Yaroslav A. Zhulikov, Anastasiya S. Tsareva**
 Collection and processing of material – **Elena V. Lubennikova, Anna L. Kornietskaya, Natalia S. Doroфеева, Elena I. Rossokha, Ekaterina V. Markarova, Inna V. Yudina, Irina Y. Bazaeva, Larisa V. Bolotina, Tatiana I. Deshkina, Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Stasenko, Tatiana V. Ustinova, Anastasiya S. Tsareva**
 Literature review – **Elena V. Lubennikova, Anastasiya S. Tsareva**
 Material analysis – **Elena V. Lubennikova, Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya**
 Statistical processing – **Elena V. Lubennikova**
 Editing – **Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya, Ekaterina V. Markarova, Elena I. Rossokha, Inna V. Yudina, Natalia S. Doroфеева, Irina Y. Bazaeva, Larisa V. Bolotina, Tatiana I. Deshkina, Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Stasenko, Tatiana V. Ustinova, Anastasiya S. Tsareva**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Artamonova**

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru
Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru
Дорофеева Наталья Сергеевна, заведующая дневным стационаром амбулаторной химиотерапии, Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, 33; <https://orcid.org/0000-0002-0429-4398>; dorofeewadoc@mail.ru
Россоха Елена Ивановна, к.м.н., заведующая дневным стационаром №3, Алтайский краевой онкологический диспансер; 656049, Россия, Барнаул, ул. Никитина, 77; <https://orcid.org/0000-0002-5303-3012>; rossokha_e@mail.ru
Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии, врач-онколог, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимира; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; katemarkarova@mail.ru
Юдина Инна Викторовна, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1; yudina-i-v@mail.ru
Базаева Ирина Яковлевна, к.м.н., врач-онколог отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-5087-0352>; irinabazaeva@bk.ru
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru
Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru
Жуликов Ярослав Андреевич, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>; yarikzhulikov@gmail.com
Стасенко Елена Васильевна, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1; d.e.va@mail.ru
Устинова Татьяна Васильевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com
Царева Анастасия Сергеевна, врач-ординатор отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>; tsarevaas1997@yandex.ru
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая кафедрой онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимира; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; artamonovaе@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>; lubennikova@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Natalia S. Dorofeeva, Head of the Day hospital for Outpatient Chemotherapy, Kurgan Regional Oncological Dispensary; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0429-4398>; dorofeevadoc@mail.ru

Elena I. Rossokha, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital for Chemotherapy, Altai Regional Oncological Dispensary; 77, Nikitin St., Barnaul, 656043, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5303-3012>; rossokha_e@mail.ru

Ekaterina V. Markarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Oncologist, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; katemarkarova@mail.ru

Inna V. Yudina, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Clinical Oncological Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia; yudina-i-v@mail.ru

Irina Y. Bazaeva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5087-0352>; irinabazaeva@bk.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Tatiana I. Deshkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Yaroslav A. Zhulikov, Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>; yarikzhulikov@gmail.com

Elena V. Stasenko, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Clinical Oncological Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia; d.e.va@mail.ru

Tatiana V. Ustinova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com

Anastasiya S. Tsareva, Resident Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>; tsarevaas1997@yandex.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Medicinal Methods of Treatment №1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsy; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; artamonovae@mail.ru