

Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба у больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком в реальной клинической практике

В.В. Петкау¹, vpetkau@yandex.ru, **Д.Ю. Шеметов²**, **К.О. Семенова²**, **В.А. Чубенко³**, **А.В. Султанбаев⁵**, **К.В. Меньшиков^{4,5}**, **О.Ю. Новикова⁶**, **Р.В. Орлова^{7,8}**, **Н.В. Попова⁸**, **А.С. Антипин²**, **М.Р. Мухитова⁹**, **А.А. Тарханов¹**, **К.Е. Киселева¹**

¹ Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

² Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А

⁴ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁵ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1

⁶ Краевой клинический центр онкологии; 680042, Россия, Хабаровск, Воронежское шоссе, д. 164

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

⁸ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5

⁹ Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29

Резюме

Введение. В структуре российской онкологической заболеваемости злокачественные новообразования (ЗН) печени занимают 1,61%. Пациенты с исходно неоперабельным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) или прогрессирующим ГЦР после локальных методов лечения, при отсутствии противопоказаний подлежат системной терапии.

Цель. Оценить непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения пациентов с неоперабельным ГЦР комбинацией препаратов атезолизумаб и бевацизумаб в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое (7 центров) ретроспективное наблюдательное исследование были включены 56 ранее не леченных пациентов и 12 больных, имеющих системное противоопухолевое лечение в анамнезе, с подтвержденным диагнозом «ГЦР», получивших лечение препаратами атезолизумаб и бевацизумаб. Соотношение мужчин и женщин было 2:1, средний возраст – 60 лет. ECOG 0–1 был у 86,8%, функция печени по Чайлд – Пью: А – у 76,5%, В – у 23,5%, макроскопическая инвазия в воротную вену – у 27,9%, внепеченочное распространение – у 35,3%, АФП больше 400 МЕ/мл – у 38,2%.

Результаты. При применении схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» в первой линии частичный ответ получен у 7 больных (12,5%), стабилизация – у 39 (69,6%), прогрессирование – у 10 (17,9%). Частота контроля за заболеванием (ЧКЗ) составила 82,1%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 9,9 мес. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 6,2–н/д). Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута (95% ДИ 10,2–н/д). На ВБП достоверно оказывало влияние функциональное состояние печени по шкале Чайлд – Пью. Медиана ВБП при классе А была 18,0 мес., при классе В – 5,6; отношение рисков (ОР) 2,54; 95% ДИ 0,92–7,05; $p = 0,03$.

Выводы. Схема «атезолизумаб и бевацизумаб» в реальной клинической практике демонстрирует переносимость терапии и результаты лечения, не уступающие данным, полученным в регистрационном исследовании. Новых нежелательных явлений (НЯ) выявлено не было.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, первая линия, вторая линия, атезолизумаб, бевацизумаб, реальная практика

Для цитирования: Петкау ВВ, Шеметов ДЮ, Семенова КО, Чубенко ВА, Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Новикова ОЮ, Орлова РВ, Попова НВ, Антипин АС, Мухитова МР, Тарханов АА, Киселева КЕ. Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба у больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(22):41–48. <https://doi.org/10.21518/ms2023-426>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Combination of atezolizumab and bevacizumab in patients with inoperable hepatocellular cancer in real clinical practice

Vladislav V. Petkau¹, vpetkau@yandex.ru, **Dmitrii Yu. Shemetov²**, **Kseniya O. Semenova²**, **Viacheslav A. Chubenko³**, **Alexander V. Sultanbaev⁵**, **Konstantin V. Menshikov^{4,5}**, **Olga Yu. Novikova⁶**, **Rashida V. Orlova^{7,8}**, **Natalia V. Popova⁸**, **Artur S. Antipin²**, **Miliausha R. Mukhitova⁹**, **Andrey A. Tarkhanov¹**, **Kseniya E. Kiseleva¹**

- ¹ Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia
- ² Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia
- ³ Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
- ⁴ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia
- ⁵ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia
- ⁶ Regional Clinical Center of Oncology; 164, Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk, 680042, Russia
- ⁷ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia
- ⁸ City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Beregovaya Alley St., St Petersburg, 197022, Russia
- ⁹ Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, 420029, Republic of Tatarstan, Russia

Abstract

Introduction. In the structure of Russian cancer incidence, malignant neoplasms (MN) of the liver occupy 1.61%. Patients with initially unresectable hepatocellular cancer (HCC) or progressive HCC after local treatment methods, in the absence of contra-indications, are subject to systemic therapy.

Aim. To evaluate the direct effectiveness and long-term results of treatment of patients with inoperable HCC with the combination of atezolizumab and bevacizumab in real clinical practice.

Materials and methods. A multicenter (7 centers) retrospective observational study was conducted. It includes 56 previously untreated patients and 12 pretreated patients with a confirmed diagnosis of HCC who were treated with atezolizumab and bevacizumab. The male to female ratio was 2:1, with an average age of 60 years. ECOG 0-1 was in 86.8%, Child-Pugh liver function A – in 76.5%, B – in 23.5%, macroscopic portal vein invasion – in 27.9%, extrahepatic spread – in 35.3%, AFP more than 400 IU/ml – in 38.2%.

Results. Use of the atezolizumab and bevacizumab regimen as a first line led to a partial response in 7 patients (12.5%), to stabilization in 39 (69.6%), to progression in 10 (17.9%). The disease control rate was 82.1%, median progression free survival (PFS) was 9.9 months (95% confidence interval (CI) 6.2-n/a). Median overall survival (OS) was not reached (95% CI 10.2-n/a). PFS was significantly influenced by the functional state of the liver according to the Child-Pugh scale. Median PFS in class A was 18.0 months, in class B – 5.6 months: HR 2.54; 95% CI 0.92–7.05; $p = 0.03$.

Conclusion. The atezolizumab and bevacizumab regimen in real clinical practice demonstrates tolerability of therapy and treatment results that are not inferior to the data obtained in the registration study. No new adverse events were identified.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, first line, second line, atezolizumab, bevacizumab, clinical practice

For citation: Petkau VV, Shemetov DYU, Semenova KO, Chubenko VA, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Novikova OYu, Orlova RV, Popova NV, Antipin AS, Mukhitova MR, Tarkhanov AA, Kiseleva KE. Combination of atezolizumab and bevacizumab in patients with inoperable hepatocellular cancer in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-426>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре российской онкологической заболеваемости злокачественные новообразования (ЗН) печени занимают 1,61%. За 10 лет количество впервые выявленных случаев выросло на 43% – с 6 525 в 2011 г. до 9 358 в 2021 г. За это же время число умерших пациентов увеличилось на 28% – с 8 552 до 10 909 [1]. Основные причины высокой смертности от ЗН печени – посмертная диагностика и выявление заболевания на поздних стадиях. В 2022 г. в России 24,1% случаев ЗН печени были диагностированы в третьей стадии и 55,8% – в четвертой [2]. Самой частой первичной злокачественной опухолью печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), занимающий около 85–90% от всей совокупности опухолей печени [3].

Пациенты с исходно неоперабельным ГЦР или прогрессирующим ГЦР после локальных методов лечения и при отсутствии противопоказаний подлежат системной терапии [4]. Период с 2007 по 2018 г. можно назвать эрой таргетной терапии в лечении ГЦР, т. к. единственными

препаратами, влияющими на общую выживаемость (ОВ), в сравнении с плацебо, были ингибиторы тирозинкиназ – сорафениб и ленватиниб – в первой линии, а регорафениб, кабозантиниб и рамуцирумаб – во второй [5]. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек долгое время не могла занять свое место в терапии ГЦР. В исследованиях III фазы такие препараты, как ниволумаб (CheckMate 459) и пембролизумаб (KEYNOTE-224), не продемонстрировали достоверного преимущества в отношении основной первичной конечной точки – ОВ в сравнении с сорафенибом [6, 7]. Наиболее вероятным теоретическим объяснением этого факта можно считать низкую частоту встречаемости микросателлитной нестабильности (<0,2%), низкую мутационную нагрузку (<4 соматических мутаций на 1 мегабазу) и низкую частоту экспрессии PDL1-рецепторов при ГЦР, иммуносупрессивное окружение опухоли в ткани печени [8].

Добавление к ингибиторам контрольных точек препаратов с анти-VEGFR-активностью оказалось эффективной опцией при многих ЗН. Фармакокинетическим обоснованием комбинации атезолизумаба с бевацизумабом

в лечении ГЦР послужили следующие эффекты бевацизумаба: повышение сосудистой проницаемости, ускорение созревания дендритных клеток, повышение эффективности праймирования Т-клеток, уменьшение количества супрессорных клеток миелоидного происхождения, что в итоге позволило повысить эффективность анти-PDL1-терапии [9].

Клиническое исследование IMbrave150 – это исследование III фазы, направленное на демонстрацию превосходства комбинации атезолизумаба и бевацизумаба над терапией сорафенибом у пациентов с неоперабельным ГЦР. Особенность исследования – включение пациентов с неблагоприятным прогнозом: с макроваскулярной инвазией главного ствола или ветви воротной вены (Vp4), с инвазией желчных протоков, с $\geq 50\%$ -ным поражением печени, тромбозами печеночной и нижней полой вен [10]. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что использование комбинации атезолизумаба и бевацизумаба у пациентов с нерезектабельным ГЦР обладает большей эффективностью, чем применение мультикиназного ингибитора сорафениб. Медиана ОВ была значимо выше и составила 19,2 мес. (95% ДИ: 17,0–23,7) в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. (95% ДИ: 11,4–16,9) в группе сорафениба (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,52–0,85; $p < 0,001$). Показатели ОВ через 12 и 18 мес. составили 67% и 52% соответственно в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 56% и 40% – в группе сорафениба. Преимущество комбинации наблюдалось также и в отношении медианы ВБП, которая статистически и клинически значимо была выше в группе атезолизумаба и бевацизумаба, чем в группе сорафениба: 6,9 мес. (95% ДИ: 5,7–8,6) по сравнению с 4,3 мес. (95% ДИ: 4,0–5,6) (ОР 0,59; 95% ДИ: 0,47–0,76; $P < 0,001$). При этом в когорте пациентов без факторов неблагоприятного прогноза комбинация атезолизумаба и бевацизумаба показала медиану ОВ в 22,8 мес. (95% ДИ: 19,1–24,9) против 15,7 мес. (95% ДИ: 13,2–19,0) на сорафенибе (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,52–0,91), а медиана ВБП – 7,2 мес. (95% ДИ: 6,5–9,6) против 4,4 мес. (95% ДИ: 4,0–5,8) соответственно [10]. Кроме того, использование комбинации препаратов показало схожую частоту НЯ 3-й и 4-й ст., что и применение сорафениба, несмотря на большую длительность терапии комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба по сравнению с сорафенибом (8,4 мес. – средняя длительность терапии атезолизумабом; 7,0 мес. – бевацизумабом против 2,8 мес. сорафенибом) [11].

Популяция больных в реальной клинической практике зачастую отличается от тех, кто отобран в регистрационные клинические исследования. Так, в немецком исследовании 73 из 147 пациентов не соответствовали критериям включения в IMbrave 150, что повлияло на результаты лечения. Медиана ОВ составила 10,8 мес. (95% ДИ 8,2–13,5), а медиана ВБП – 5,1 мес. (95% ДИ 2,6–7,6) [12]. В индийское исследование включались пациенты с нарушением функции печени по Чайлд – Пью В и С классов [13]. В Японии было проведено многоцентровое исследование по лечению возрастных пациентов (старше

75 лет) в реальной практике. Трех- и шестимесячная ВБП составила 75,6% и 52,7% соответственно [14].

С 2022 г. схема «атезолизумаб и бевацизумаб» вошла в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии [15]. Однако клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ и содержащие данное положение, официально вступают в силу с 01 января 2024 г. При этом (с учетом лучших на сегодняшний день результатов в отношении ОВ) практикующие онкологи активно применяют схему «атезолизумаб и бевацизумаб», о чем свидетельствуют публикации в отечественной литературе с описанием отдельных случаев [16, 17]. Именно поэтому в настоящее время существует необходимость в анализе данных по лечению ГЦР в реальной клинической практике в российской популяции больных.

Цель исследования – оценить непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения пациентов с неоперабельным ГЦР комбинацией препаратов атезолизумаб и бевацизумаб в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и переносимости схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» у пациентов с неоперабельным ГЦР. Проанализированы медицинские записи больных ГЦР, получавших противоопухолевое лечение в семи крупных российских онкологических центрах: ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск), Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова (Санкт-Петербург), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ (Уфа), КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» (Хабаровск), ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала» (Казань). Все больные получали лечение по схеме: атезолизумаб в дозе 1200 мг и бевацизумаб в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности; пациенты находились под наблюдением не менее 3 мес. на момент сбора данных. Оценка динамики производилась каждые 2–3 мес. До начала лечения оценивалось общее состояние по шкале ECOG, функциональное состояние печени по шкале Чайлд – Пью, распространенность опухолевого процесса по Барселонской классификации (BCLC). Конечными точками исследования были частота объективного ответа (ЧОО), ЧКЗ, медиана ВБП, а также НЯ на фоне терапии.

Всего было включено 68 больных с установленным диагнозом «ГЦР»: 56 – без предшествующего системного лечения и 12 пациентов, ранее получавших лечение. Морфологическая верификация была получена у 85,3%.

Соотношение мужчин и женщин было 2:1, средний возраст – $60,0 \pm 11,1$ года (от 25 до 77 лет). Большинство пациентов были в удовлетворительном общем состоянии, ECOG 0–1 – у 86,8%. Функция печени оценивалась как Чайлд – Пью А – у 76,5% больных, В – у 23,5%. Распределение по стадиям по Барселонской системе было следующим: А – 11,8%, В – 22,1%, С – 66,2%. Необходимо отметить наличие неблагоприятных

● **Таблица.** Характеристика больных, включенных в исследование

● **Table.** Characteristics of patients included in the study

Характеристика	Атезолизумаб и бевацизумаб в 1-й линии (n = 56)		Атезолизумаб и бевацизумаб во 2-й линии (n = 12)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	36	64,3	9	75,0
Женщины	20	35,7	3	25,0
Возраст	$61,6 \pm 10,2$		$52,3 \pm 13,1$	
ECOG 0–1	48	85,7	11	91,7
ECOG 2	8	14,3	1	8,3
Чайлд – Пью А	41	73,2	11	91,7
Чайлд – Пью В	15	26,8	1	8,3
BCSC A	7	12,5	8	66,7
BCSC B	12	21,4	3	25,0
BCSC C	37	66,1	1	8,3
Цирроз печени	24	42,9	7	58,3
Избыточная масса тела	26	46,4	5	41,7
Ожирение	10	17,9	1	8,3
ИМТ	$26,0 \pm 5,4$		$26,8 \pm 4,4$	
С морфологической верификацией	46	82,1	12	100,0
Без морфологической верификации	10	17,9	0	0,0
Предшествующее выполнение ТАХЭ	6	10,7	4	33,3
Макроскопическая инвазия в воротную вену	17	30,4	2	16,7
Внепеченочное распространение	17	30,4	7	58,3
АФП ≥ 400 МЕ/мл	19	33,9	7	58,3
Курение	16	28,6	9	75,0
Алкоголь	15	26,8	2	16,7
Гепатит В	6	10,7	2	16,7
Гепатит С	32	57,1	7	58,3
Невирусная этиология	19	33,9	3	25,0
Артериальная гипертензия	41	73,2	9	75,0
Сахарный диабет	5	8,9	4	33,3

факторов: макроскопическая инвазия в воротную вену – у 27,9% больных, внепеченочное распространение – у 35,3%, АФП больше 400 МЕ/мл – у 38,2%. Среднее значение уровня АФП составляло 2689,2 МЕ/мл. В качестве фоновой патологии в 45,6% выступал цирроз печени, в 11,8% – вирусный гепатит В, в 57,4% – вирусный гепатит С, в 25% – алкоголь, в 16,2% – ожирение. У части пациентов одновременно могло быть несколько этиологических факторов ГЦР. У большинства больных была артериальная гипертензия (73,5%), сахарный диабет встречался реже (13,2%). Характеристика больных с разделением на группу пациентов, у которых комбинация атезолизумаба и бевацизумаба применялась в первой линии, и группу пациентов с предшествующим системным лечением представлена в *таблице*.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в программных продуктах Statistica 10 и Microsoft Excel. Исходные данные представлены описательной статистикой в виде чисел, процентов и медианы с диапазонами. Для оценки ВБП рассчитывалось время между датой начала терапии атезолизумабом с бевацизумабом и датой первого подтвержденного прогрессирования заболевания или смерти, для оценки ОВ – между датой начала лечения и датой смерти. Медианы ОВ и ВБП рассчитывались по методу Каплана – Майера. Хи-квадрат и лог-ранг-тесты использовались при сравнительном подгрупповом анализе. Относительные риски были выражены как ОР с 95% ДИ. Достоверность результатов определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При применении схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» в первой линии у 56 пациентов с неоперабельным ГЦР были получены следующие объективные ответы: полный ответ (ПО) – 0, частичный ответ (ЧО) – 7 больных (12,5%), стабилизация (СЗ) – 39 (69,6%), прогрессирование – 10 (17,9%). Таким образом, ЧОО (ПО + ЧО) составила 12,5%, ЧКЗ (ПО + ЧО + СЗ) – 82,1%. Медиана ВБП – 9,9 мес. (95% ДИ 6,2–н/д) (*рис. 1*). Медиана ОВ не достигнута (95% ДИ 10,2–н/д). На момент анализа умерли 12 из 56 больных (21,4%).

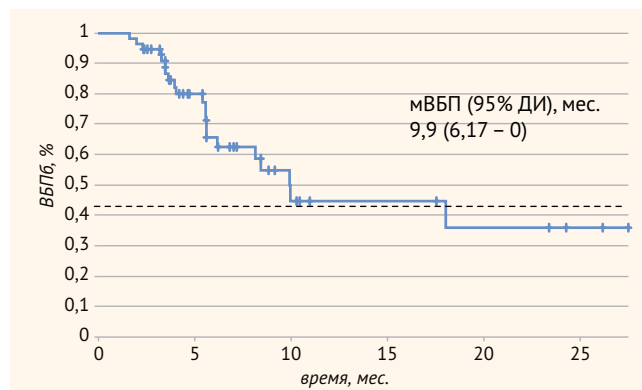
При подгрупповом анализе выявлено влияние на ВБП функционального состояния печени по шкале Чайлд – Пью. Разница между ВБП при классе А и классе В была достоверна: 18,0 против 5,6 мес. (ОР 2,54; 95% ДИ: 0,92–7,05; $p = 0,03$) (*рис. 2*).

Не получено достоверных отличий в ВБП в зависимости от количества баллов по шкале ECOG (*рис. 3*), наличия макрососудистой инвазии (ОР 1,48; 95% ДИ: 0,55–3,95; $p = 0,39$), внепеченочного распространения (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,24–1,62; $p = 0,38$), уровня АФП больше 400 МЕ/мл (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,22–1,24; $p = 0,16$), предшествующего выполнения ТАХЭ (ОР 2,23; 95% ДИ: 0,52–9,57; $p = 0,13$).

Комбинация «атезолизумаб и бевацизумаб» назначалась во второй линии после мультикиназных ингибиторов тирозинкиназ – сорафениба, ленватиниба или

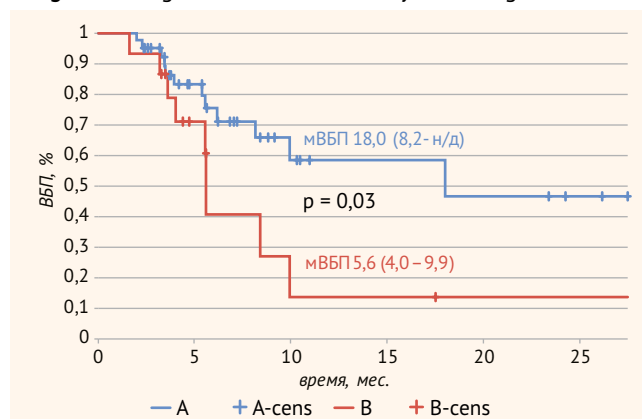
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования всей популяции в исследовании

● **Figure 1.** Progression-free survival of study population



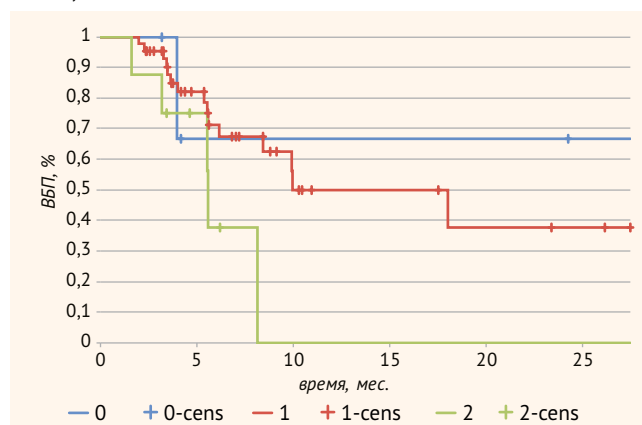
● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от класса по шкале Чайлд – Пью

● **Figure 2.** Progression-free survival by Child-Pugh Class



● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от общего состояния, количества баллов по шкале ECOG

● **Figure 3.** Progression-free survival according to performance status, ECOG scores



кабозантиниба. В результате ЧКЗ была у 8 пациентов из 12 (66,6%): ЧО получен у 4 (33,3%), СЗ – еще у 4 (33,3%). Прогрессирование выявлено у 4 больных (33,3%). Медиана ВБП составила 7,1 мес. (95% ДИ: 2,2-н/д).

В большинстве случаев прекращение лечения было связано с прогрессированием заболевания. В одном случае причиной послужило нарастание печеночной

недостаточности, в двух – НЯ. Временная приостановка терапии потребовалась у 12 пациентов (21,4%). Регистрировались следующие НЯ: общая слабость (5 случаев), тромбоцитопения (3), артериальная гипертензия (2), диарея (3), носовое кровотечение (2), нейтропения (1), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (1), анафилактический шок (на введение бевацизумаба) (1); из них 3–4-й ст. были тромбоцитопения (2 случая), артериальная гипертензия (2), диарея (1).

После отмены атезолизумаба и бевацизумаба у 19 из 27 пациентов (70,4%) была назначена последующая линия противоопухолевого лечения: регорафениб (5 пациентов), ленватиниб (4), кабозантиниб (3), сорафениб (3), ипилимумаб + ниволумаб (2), пембролизумаб (1), химиотерапия цитостатиками (1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании врачи-онкологи в рутинной практике отбирали пациентов на лечение не в строгом соответствии с критериями включения в регистрационном исследовании III фазы IMbrave 150, что связано с отличиями в популяциях больных в клинических исследованиях и реальной практике. Если по полу, возрасту, стадии ЗН, частоте макрососудистой инвазии, невирусной этиологии ГЦР, уровню АФП больные были сопоставимы, то, в отличие от клинического исследования, в реальной практике лечение атезолизумабом и бевацизумабом получали в т. ч. пациенты с ECOG 2, с Чайлд – Пью В, с предшествующим системным лечением. Прежде всего, это объясняется малым количеством доступных опций лечения для подобной категории больных [15]. Еще одним отличием были этиологические факторы. В исследовании IMbrave 150 вирусный гепатит В был у 49%, а гепатит С – у 21%, в нашей работе – у 12% и 57% соответственно. В международном исследовании на распределение этиологических факторов повлияли пациенты из Азиатско-Тихоокеанского региона [18]. Также в регистрационном исследовании не указана частота злоупотребления алкоголем, что является значимым фактором и в обязательном порядке отмечается в медицинской документации в рутинной практике: каждый четвертый пациент указал на употребление алкоголя.

ЧКЗ в нашем исследовании и в регистрационном были схожими: 82,1% и 74% соответственно. Однако в IMbrave 150 чаще были объективные ответы 30% против 12,5%. Медиана ВБП составила 9,9 мес., что больше, чем в регистрационном исследовании, – 6,9 мес. [10]. Медина ОВ не была достигнута из-за недостаточной длительности наблюдения за пациентами. Отсутствие отличий в ВБП у пациентов с различным ECOG-статусом, наличием или отсутствием инвазии в воротную вену, уровнем АФП более 400 МЕ/мл, вероятнее всего, объясняется недостаточным количеством пациентов с негативными факторами прогноза.

В клинических рекомендациях пациентам с неоперабельным ГЦР и функцией печени Чайлд – Пью В предлагаются две опции системного лечения: сорафениб

и ниволумаб, которые продемонстрировали в данной группе больных медиану ОВ в 5,2 и 7,6 мес. соответственно [19]. В нашем исследовании медиана ОВ не была достигнута, однако медиана ВБП у пациентов с функцией печени Чайлд – Пью В была 5,6 мес. В международном многоцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 48 таких пациентов, медиана ВБП была 6,8 мес. [20]. Полученные данные говорят о возможности лечения больных с Чайлд – Пью В комбинированной иммунотаргетной терапией.

Необходимо также отметить, что более 70% пациентов получили последующую линию терапии после прогрессирования на атезолизумабе с бевацизумабом. В большинстве исследований на последующее лечение переходят гораздо меньше пациентов, не более 50%, что связано с прогрессированием печеночной недостаточности или ухудшением общего состояния, которое не позволяет продолжать противоопухолевое лечение [21]. В повседневной практике в качестве последующей линии врачи чаще назначали ингибиторы тирозинкиназ, реже – иммунотерапию. Аналогичные данные по частоте второй линии и выбору последующей терапии представлены в китайском ретроспективном исследовании [22].

Кроме того, интересными выглядят и полученные данные по применению схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» во второй линии. Медиана ВБП – 7,1 мес.

сравнима с результатами в регистрационных исследованиях по второй линии: 3,1 мес. на фоне регорафениба [23], 5,2 – на фоне кабозантиниба [24], 3,0 – на фоне пембролизумаба [25].

ВЫВОДЫ

Схема «атезолизумаб и бевацизумаб» в реальной клинической практике демонстрирует переносимость терапии, непосредственные и отдаленные результаты лечения, не уступающие данным, полученным в регистрационном исследовании. Новые НЯ не были зарегистрированы. В России в реальной клинической практике данный режим применяется не только у больных, соответствующих критериям включения в исследование IMbrave150, но и гораздо шире – у пациентов с более тяжелым общим самочувствием и с худшим функциональным состоянием печени.

В связи с тем что контингент больных в повседневной работе врача-онколога отличается от представленных в клинических исследованиях, можно с уверенностью говорить о том, что проведение исследований в реальной практике представляется перспективным.



Поступила / Received 03.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023

Принята в печать / Accepted 26.10.2023

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 252 с.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 239 с.
- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
- Lafate C, Fedele P, Maselli FM, Ambrogio F, Foti C, Molinari P et al. Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Old and New Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):4028. <https://doi.org/10.3390/cancers14164028>.
- Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77–90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00604-5).
- Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D et al. KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
- Ang C, Klempner SJ, Ali SM, Madison R, Ross JS, Severson EA et al. Prevalence of established and emerging biomarkers of immune checkpoint inhibitor response in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2019;10(40):4018–4025. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26998>.
- Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(2):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.002>.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862–873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
- de Castro T, Jochheim LS, Bathon M, Welland S, Scheiner B, Shmanko K et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221080298. <https://doi.org/10.1177/17588359221080298>.
- Kulkarni AV, Krishna V, Kumar K, Sharma M, Patodiya B, Khan A et al. Safety and Efficacy of Atezolizumab-Bevacizumab in Real World: The First Indian Experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(4):618–623. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.02.003>.
- Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Hirooka M, Kariyama K, Tani J. Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and the Hepatocellular Carcinoma Experts from 48 clinics in Japan (HCC 48) Group. Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis. *Cancer Med*. 2022;11(20):3796–3808. <https://doi.org/10.1002/cam4.4763>.
- Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Вишке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
- Бредер ВВ, Базин ИЗ, Балахнин ПВ, Вершке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ et al. Practical recommendations for the drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):467–529. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
- Джанян ИА, Натрусова МВ, Бредер ВВ. Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. *Медицинский совет*. 2021;(4S)8–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-8-15>.
- Dzhanyan IA, Natrusova MV, Breder VV. Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4S)8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-8-15>.
- Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Абдеев РР, Султанбаева НИ и др. Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай.

- Медицинский совет. 2022;16(9):31–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.
- Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin SI, Menshikova IA, Abdeev RR, Sultanbaeva NI et al. Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.
18. Zhang CH, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int*. 2022;42(9):2029–2041. <https://doi.org/10.1111/liv.15251>.
19. Rimassa L, Personeni N, Czauderna C, Foerster F, Galle P. Systemic treatment of HCC in special populations. *J Hepatol*. 2021;74(4):931–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.026>.
20. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology*. 2022;76(4):1000–1012. <https://doi.org/10.1002/hep.32468>.
21. Solimando AG, Susca N, Argentiero A, Brunetti O, Leone P, De Re V et al. Second-line treatments for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):65–74. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00727-7>.
22. Chen CT, Feng YH, Yen CJ, Chen SC, Lin YT, Lu LC et al. Prognosis and treatment pattern of advanced hepatocellular carcinoma after failure of first-line atezolizumab and bevacizumab treatment. *Hepatol Int*. 2022;16(5):1199–1207. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10392-x>.
23. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
24. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>.
25. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Петкау

Концепция и дизайн исследования – В.В. Петкау

Написание текста – В.В. Петкау

Сбор и обработка материала – В.В. Петкау, Д.Ю. Шеметов, К.О. Семенова, В.А. Чубенко, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Ю. Новикова, Р.В. Орлова, Н.В. Попова, А.С. Антипин, М.Р. Мухитова, А.А. Тарханов, К.Е. Киселева

Обзор литературы – В.В. Петкау

Перевод на английский язык – В.В. Петкау

Анализ материала – В.В. Петкау

Статистическая обработка – В.В. Петкау

Редактирование – В.В. Петкау, К.Е. Киселева

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Петкау, Д.Ю. Шеметов, К.О. Семенова, В.А. Чубенко, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Ю. Новикова, Р.В. Орлова, Н.В. Попова, А.С. Антипин, М.Р. Мухитова, А.А. Тарханов, К.Е. Киселева

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Petkau

Study concept and design – Vladislav V. Petkau

Text development – Vladislav V. Petkau

Collection and processing of material – Vladislav V. Petkau, Dmitrii Yu. Shemetov, Kseniya O. Semenova, Viacheslav A. Chubenko, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Olga Yu. Novikova, Rashida V. Orlova, Natalia V. Popova, Artur S. Antipin, Miliausha R. Mukhitova, Andrey A. Tarkhanov, Kseniya E. Kiseleva

Literature review – Vladislav V. Petkau

Translation into English – Vladislav V. Petkau

Material analysis – Vladislav V. Petkau

Statistical processing – Vladislav V. Petkau

Editing – Vladislav V. Petkau, Kseniya E. Kiseleva

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Petkau, Dmitrii Yu. Shemetov, Kseniya O. Semenova, Viacheslav A. Chubenko, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Olga Yu. Novikova, Rashida V. Orlova, Natalia V. Popova, Artur S. Antipin, Miliausha R. Mukhitova, Andrey A. Tarkhanov, Kseniya E. Kiseleva

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Шеметов Дмитрий Юрьевич, заведующий отделением дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0009-0009-4370-6218>; onco74@chelonco.ru

Семенова Ксения Олеговна, врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0009-0002-0764-7790>; onco74@chelonco.ru

Чубенко Вячеслав Андреевич, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 (солидных опухолей), Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vchubenko@me.com

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог хирургического отделения №8, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Новикова Ольга Юрьевна, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, Краевой клинический центр онкологии; 680042, Россия, Хабаровск, Воронежское шоссе, д. 164; <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>; ulitka70@mail.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; главный специалист по клинической онкологии, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Попова Наталья Викторовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Антипин Артур Сергеевич, врач-онколог, онкологический дневной стационар противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>; aachemojob@gmail.com

Мухитова Миляуша Расиховна, к.м.н., заведующая дневным стационаром №1, Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>; Mukhitova.m.r@gmail.com

Тарханов Андрей Андреевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>; andrey.tarkhanov@gmail.com

Киселева Ксения Евгеньевна, врач-онколог поликлиники, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; ksenkw@yandex.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Dmitrii Yu. Shemetov, Head of the Day Patient Department of Antitumor Drug Therapy, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4370-6218>; onco74@chelonco.ru

Kseniya O. Semenova, Oncologist, the Day Patient Department of Antitumor Drug Therapy, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-0764-7790>; onco74@chelonco.ru

Viacheslav A. Chubenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 (Solid Tumors), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vchubenko@me.com

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Oncologist of the Surgical Department No. 8, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Olga Yu. Novikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Regional Clinical Center of Oncology; 164, Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk, 680042, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>; ulitka70@mail.ru

Rashida V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alley St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Natalia V. Popova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alley St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Artur S. Antipin, Oncologist, Oncological Day Hospital for Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>; aachemojob@gmail.com

Miliausha R. Mukhitova, Cand. Sci. (Med.), Head of Day Hospital No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, 420029, Republic of Tatarstan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>; Mukhitova.m.r@gmail.com

Andrey A. Tarkhanov, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>; andrey.tarkhanov@gmail.com

Kseniya E. Kiseleva, Oncologist of Outpatient Department, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; ksenkw@yandex.ru