

Опыт применения ниволумаба и ипилимумаба при метастатической фиброламеллярной карциноме печени

Е.Ю. Антонова^{1✉}, elenaantonova5@mail.ru, И.А. Джанян¹, И.В. Савченко¹, Е.А. Мороз¹, К.К. Лактионов², К.А. Романова¹, Р.И. Пименов³, Е.В. Шарапова¹, В.В. Бредер¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

Резюме

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома является редкой первичной опухолью печени без известных факторов риска, которая встречается в 1–7% случаев гепатоцеллюлярного рака. Заболевание встречается в основном у подростков как случайная находка или при появлении симптомов при уже метастатическом процессе. Основным методом лечения с доказанной эффективностью для локализованной фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномы является хирургический. Опыт применения лучевой терапии, трансартериальной химиоэмболизации носит противоречивый характер и нуждается в дополнительном изучении. Опция предпочтительного лекарственного противоопухолевого лечения не до конца ясна, а поиск эффективных схем терапии и потенциальных мишеней, специфических для этой формы гепатоцеллюлярного рака, является актуальным и требует дальнейшего изучения. Учитывая редкость исследуемой патологии, в мировой литературе представлены данные лечения небольших групп пациентов и клинических случаев успешного применения ряда лекарственных противоопухолевых схем. Однако данные носят противоречивый характер. В литературе описаны единичные клинические случаи успешного применения иммунотерапии у пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой, требующей дальнейшего детального изучения. На примере клинического случая нами показано успешное длительное применение комбинированной иммунотерапии у пациента с фиброламеллярной карциномой печени.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома печени, рак печени, иммунотерапия, лекарственное противоопухолевое лечение, хирургическое лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Антонова ЕЮ, Джанян ИА, Савченко ИВ, Мороз ЕА, Лактионов КК, Романова КА, Пименов РИ, Шарапова ЕВ, Бредер ВВ. Опыт применения ниволумаба и ипилимумаба при метастатической фиброламеллярной карциноме печени. *Медицинский совет*. 2024;18(10):162–166. <https://doi.org/10.21518/ms2024-225>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the use of nivolumab and ipilimumab in metastatic fibrolamellar liver carcinoma

Elena Yu. Antonova^{1✉}, elenaantonova5@mail.ru, Irina A. Dzhanyan¹, Ilya V. Savchenko¹, Ekaterina A. Moroz¹, Konstantin K. Laktionov², Ksenia A. Romanova¹, Roman I. Pimenov, Elena V. Sharapova¹, Valeriy V. Breder³

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

Abstract

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma is a rare primary liver tumor with no known risk factors, which occurs in 1–7% of cases of all hepatocellular carcinoma. The disease occurs mainly in adolescents, as an accidental finding or when symptoms appear already during the metastatic process. The main method of treatment with proven efficacy for localized fibrolamellar hepatocellular carcinoma is surgical. The experience of using radiation therapy and transarterial chemoembolization is contradictory and needs additional study. The option of preferred drug antitumor treatment is not fully clear, and the search for effective therapy regimens and potential targets specific to this form of hepatocellular carcinoma is relevant and requires further study. Considering the rarity of the pathology, the world literature presents data on the treatment of small groups of patients and clinical cases of successful use of a number of medicinal antitumor regimens. However, the data are contradictory. The literature describes isolated clinical cases of successful use of immunotherapy in patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma, requiring further detailed study. Using the example of this clinical case, we have shown the successful long-term use of combined immunotherapy in a patient with fibrolamellar liver carcinoma.

Keywords: fibrolamellar liver carcinoma, liver cancer, immunotherapy, drug antitumor treatment, surgical treatment, radiation therapy

For citation: Antonova EYu, Dzhanyan IA, Savchenko IV, Moroz EA, Laktionov KK, Romanova KA, Pimenov RI, Sharapova EV, Breder VV. Experience with the use of nivolumab and ipilimumab in metastatic fibrolamellar liver carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):162–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-225>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) печени представляет собой редкий, отдельный вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), имеющий ряд клинико-морфологических отличий от классического вида рака печени [1–4]. Как правило, пациенты, страдающие данным заболеванием, – молодого возраста, без сопутствующей патологии печени. В большинстве случаев уровень альфа-фетопротеина, повышение которого характерно для классического ГЦР, находится в пределах нормальных значений [5].

В клинических рекомендациях представлено мало информации о данном редком подтипе опухоли печени [6, 7]. Пациентам с неметастатической ФЛК показано радикальное хирургическое лечение. Однако ввиду отсутствия у пациентов выраженных клинических проявлений в течение длительного времени ФЛК нередко выявляется уже на распространенных стадиях заболевания, когда хирургическое лечение не может считаться радикальным [8–10]. При классическом варианте ГЦР применение комбинации иммуно-таргетной терапии, иммунотерапии в монорежиме доказало свою эффективность по результатам клинических исследований [11, 12]. Но для ФЛК выбор эффективного лекарственного противоопухолевого лечения не очевиден, ограничен и не до конца изучен, в том числе по причине редкости этого подтипа рака печени, который является критерием исключения в клинических исследованиях для пациентов с ГЦР. В доступной литературе есть данные о преимуществе в назначении таргетной терапии в 1-й и 2-й линии лечения по сравнению с химиотерапией¹.

Имеющиеся данные по эффективности иммунотерапии в лечении распространенной ФЛК противоречивы. В одном описанном клиническом случае два пациента с прогрессирующей ФЛК с метастазами в легких получали лечение ингибитором PD-L1 ниволумабом. У обоих развилось раннее прогрессирование заболевания уже через 2 и 3 мес. соответственно [13]. Но в другом случае отмечен полный ответ после 2 мес. терапии ниволумабом, который продолжался и сохранялся более 11 мес. наблюдения у пациента с PD-L1-позитивной опухолью [14]. Случаев эффективного лечения ФЛК пембролизумабом в литературе не найдено [13]. Корреляция уровня PD-L1-экспрессии с ответом ФЛК на иммунотерапию остается предметом исследования. Стоит только предполагать, почему моноиммунотерапия, как правило, малоэффективна для этого подтипа ГЦР. Возможно, это обусловлено низкой мутационной нагрузкой (low TMB – tumor mutation burden), отсутствием дефицита гомологичной репарации ДНК (HRD – homologous recombination deficiency), остальные аспекты требуют дальнейшего изучения [15, 16].

Представляемый клинический случай демонстрирует продолжительное лечение молодого пациента с ФЛК с акцентом на применении комбинированной иммунотерапии и длительно сохраняющейся стабилизации опухолевого процесса на ее фоне при отсутствии выраженных побочных эффектов при резистентности к мультикиназным

ингибиторам и химиотерапии. Впоследствии режим «ипилимуаб + ниволумаб» может быть рассмотрен как схема выбора терапии 2–3-й линии распространенной ФЛК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациента в возрасте 11 лет (2015 г.) выявлен ГЦР, T2N0M0, II стадия. Уровень альфа-фетопротеина – в пределах нормальных значений. 11 сентября 2015 г. выполнена резекция правой доли печени, холецистэктомия. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный ГЦР. В мае 2016 г. выявлено олигопрогрессирование – метастаз ГЦР в мягкие ткани спины. 2 августа 2016 г. выполнено иссечение образования. При контрольном обследовании 17 октября 2017 г. выявлено олигометастатическое поражение правого легкого. В период с 16 ноября 2017 по 10 октября 2018 г. проведено 4 курса полихимиотерапии по протоколу PLADO (доксорубицин, цисплатин) с последующей терапией сорафенибом, переносил с гепатотоксичностью 1–2-й степени, тошнотой и астенией 1-й степени. Наилучший эффект – стабилизация опухолевого процесса.

В связи с прогрессированием – метастазами в лимфоузлы забрюшинного пространства и области правой ножки диафрагмы 6 декабря 2018 г. выполнено удаление метастазов. Далее 11 января 2019 г. выполнена метастазэктомия в объеме атипичной резекции правого легкого.

В Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии имени Н.Н. Блохина при пересмотре гистологических препаратов установлен диагноз ФЛК печени. В связи с нерадикальностью хирургического вмешательства (резекция R1) с 24 января по 5 мая 2019 г. проведена 2-я линия полихимиотерапии (гемцитабин + оксалиплатин): 4 курса + сорафениб 400 мг/день в поддерживающем режиме. Переносил с гематологической токсичностью 1-й степени, тошнотой и диареей 1-й степени. В ноябре 2019 г. отмечено прогрессирование – появление очага в правом легком. Проводилась 3-я линия терапии регорафенибом (120–80 мг/сут по токсичности) с 1 декабря 2019 г. по 14 апреля 2020 г. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), – прогрессирование в легких в виде новых мелких очагов и рост ранее определявшихся. Поэтому пациент был переведен на терапию кабозантинибом в дозе 40 мг/сут. На фоне сохраняющейся стабилизации процесса и при удовлетворительной переносимости (кожная токсичность 1-й степени) лечение продолжалось до февраля 2022 г. По данным КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 11 февраля 2022 г. – прогрессирование, солидное образование заднего средостения с гиповаскулярными зонами и включениями кальцинатов с распространением на структуры правого легкого и паренхиму сегментов средней доли (рис. 1, 2). Учитывая прогрессирование, рекомендована комбинированная иммунотерапия по схеме: ниволумаб 1 мг/кг, ипилимуаб 3 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 21 день, всего до 4 введений, далее – переход на моноиммунотерапию ниволумабом в монорежиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. длительно.

¹ Антонова ЕЮ. Фиброламеллярный рак печени: клиническая картина, диагностика, лечение: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2023.

31 марта 2022 г. проведен 1 курс комбинированной иммунотерапии (ниволумаб 1 мг/кг, ипилимумаб 3 мг/кг). Лечение осложнилось пневмонией и панцитопенией до 2-й степени, что потребовало активной антибактериальной терапии, что расценено как иммуноопосредованное нежелательное явление. Лечение было отложено на 1,5 мес. до нормализации общего состояния и показателей крови и разрешения иммуноопосредованной пневмонии. Терапия продолжена ниволумабом в монорежиме с 3 августа 2022 г. Учитывая характер метастатического процесса, с 1 по 7 июня 2022 г. проведен 1-й этап стереотаксической терапии на метастазы в области правой ножки диафрагмы, РОД (разовая очаговая доза) от 8 до 40 Гр. С 13 июня по 5 июля 2022 г. проведен 2-й этап на область внутригрудных лимфатических узлов, включая правое легкое (область инфильтрации), РОД 2,5 Гр до СОД (суммарная очаговая доза) 37,5 Гр.

Лечение ниволумабом продолжалось с перерывами на 1,5–2,5 мес. вследствие иммуноопосредованных реакций 2-й степени (сентябрь 2022 г. – колит, декабрь 2022 – январь 2023 г. – гепатит), купированных метилпреднизолоном 2 мг/кг с понижением дозы согласно рекомендациям. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 24 декабря 2023 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения всех ранее описанных очагов (рис. 3). Иммунотерапия продолжается по настоящее время. Переносит удовлетворительно.

По данным ПЭТ-КТ от 12 апреля 2024 г. отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров

и метаболической активности субкаринального медиастинального лимфоузла. Постлучевые изменения в правом легком без явной динамики объема со снижением метаболической активности (рис. 4).

В апреле 2024 г. проводился курс протонной терапии на область метастаза в субкаринальный лимфоузел, СОД 28 Гр. Учитывая отсутствие прогрессирования по остальным очагам, удовлетворительную переносимость лечения, иммунотерапия продолжена, ее длительность составляет уже более 2 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФлК печени – редкая опухоль, встречающаяся в основном у пациентов молодого возраста, которая, безусловно, требует дальнейшего изучения. Не вызывает сомнений эффективность хирургического лечения локализованной ФлК, что подтверждено данными мировой литературы [8–10] и диссертационной работой, выполненной на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина². Также стоит рассмотреть вопрос выполнения повторного оперативного вмешательства при олигопрогрессировании опухолевого процесса, что может положительно повлиять на прогноз заболевания. Возможна лучевая терапия на солитарные опухолевые очаги при олигометастатическом процессе.

В мировой литературе описан единственный клинический случай применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентки с метастатической ФлК.

² Антонова ЕЮ. Фиброламеллярный рак печени: клиническая картина, диагностика, лечение: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2023.

- **Рисунок 1.** Образование заднего средостения
- **Figure 1.** Posterior mediastinal mass



- **Рисунок 2.** Увеличенный лимфатический узел средостения
- **Figure 2.** Enlarged mediastinal lymph node



- **Рисунок 3.** Уменьшение бифуркационного и верхнего паратрахеального лимфатического узла
- **Figure 3.** Reduction in the size of the bifurcation and upper paratracheal lymph node



- **Рисунок 4.** Увеличение размеров и метаболической активности субкаринального медиастинального лимфатического узла
- **Figure 4.** Increase in the size and metabolic activity of the subcarinal mediastinal lymph node



Продемонстрирован полный эффект на фоне лечения (с июня 2020 по сентябрь 2022 г.) и удовлетворительная переносимость терапии [17, 18]. Стоит отметить, что отсутствие в большинстве своем клинически значимых побочных эффектов у пациентов с ФЛК может быть обусловлено их молодым возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний печени. Также в литературе описано применение комбинации ниволумаба и ленватиниба у 20 пациентов с ФЛК: 6-, 12- и 24-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость составили: 70, 49, 49% и 94, 94, 73% соответственно [19].

В настоящее время идет пилотное исследование 1-й фазы по изучению вакцины с пептидом слитой киназы

DNAJB1-PRKACA в сочетании с ниволумабом и ипилимумабом у пациентов с ФЛК печени. Основной целью исследования является безопасность и переносимость введения вакцины, нацеленной на киназу слияния DNAJB1-PRKACA, в комбинации с ниволумабом и ипилимумабом у пациентов с нерезектабельным или метастатическим ФЛК, а также оценка Т-клеточного ответа³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что злокачественные новообразования печени отличаются неблагоприятным прогнозом и, к сожалению, не могут похвастаться обилием терапевтических опций. Даже небольшой шаг вперед очень важен. Поиски эффективного лекарственного противоопухолевого лечения продолжают и необходимы большим ФЛК. На примере данного клинического наблюдения нами показано, что комбинированная иммунотерапия совместно с локальным хирургическим и лучевым лечением олигометастатической прогрессии позволяет достичь длительного (более 2 лет) и устойчивого контроля метастатической ФЛК, рефрактерной к химиотерапии и мультикиназным ингибиторам.

Поступила / Received 17.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 06.05.2024

Принята в печать / Accepted 15.05.2024

³ Клиническое испытание NCT04248569: DNAJB1-PRKACA Вакцина Fusion Kinase Peptide в сочетании с ниволумабом и ипилимумабом для пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой. Режим доступа: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04248569>.

Список литературы / References

- Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinic-pathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372–379. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800715\)46:2%3C372::aid-cnrcr2820460227%3E3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2%3C372::aid-cnrcr2820460227%3E3.0.co;2-s).
- Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma – an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1448–1455. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800915\)46:6<1448::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1448::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j).
- Liu S, Chan KW, Wang B, Qiao L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2617–2624. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.440>.
- Torbenson MS. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(2):365–391. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.01.009>.
- Ward SC, Huang J, Tickoo SK, Thung SN, Ladanyi M, Klimstra DS. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1180–1190. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.105>.
- Абдурахманов ДТ, Алиева СБ, Балахнин ПВ, Базин ИС, Болотина ЛВ, Бредер ВВ и др. Рак печени (гепатоцеллюлярный): клинические рекомендации. М.; 2022. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/1_3.
- Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Вишке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ и др. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):494–538. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538>.
- Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, Virshke ER, Kosyrev VYU, Ledin EV et al. Malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2-1):494–538. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538>.
- Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg*. 2014;218(2):196–205. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011>.
- Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Cosgrove DP, Chou JF, Klimstra D et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res*. 2013;6(1):3–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597938/>.
- Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 660 consecutive autopsy cases. *Jpn J Clin Oncol*. 1994;24(1):37–41. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jjco.a039672>.
- 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>.
- 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).
- Bauer U, Mogler C, Braren RF, Algül H, Schmid RM, Ehmer U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma. *Visc Med*. 2019;35(1):39–42. <https://doi.org/10.1159/000497464>.
- Chakrabarti S, Tella SH, Kommalapati A, Huffman BM, Yadav S, Riaz IB et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(3):554–561. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.01.35>.
- Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. *Nat Genet*. 2017;49(10):1476–1486. <https://doi.org/10.1038/ng.3934>.
- Kim J, Mouw KW, Polak P, Braunstein LZ, Kamburov A, Kwiatkowski DJ et al. Somatic ERCC2 mutations are associated with a distinct genomic signature in urothelial tumors. *Nat Genet*. 2016;48(6):600–606. <https://doi.org/10.1038/ng.3557>.
- Berger R, Dinstag G, Tirosh O, Schiff E, Kleiner D, Aldape KD et al. Fibrolamellar carcinoma transcriptomic-based treatment prediction: complete response after nivolumab and ipilimumab. *J Immunother Cancer*. 2022;10(12):e005620. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005620>.
- De Toni EN, Roessler D. Using dual checkpoint blockade to treat fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2020;69(11):2056–2058. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320604>.
- Kent P, Schadde E, Fisher OM, Cornelius A, Estberg E, Ellison J et al. Nivolumab and lenvatinib combination for fibrolamellar carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl):4111. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4111.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер, И.А. Джаниян, Е.А. Мороз
 Написание текста – Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер, Е.В. Шарапова, К.К. Лактионов
 Обзор литературы – Е.Ю. Антонова, К.А. Романова, И.В. Савченко, Р.И. Пименов
 Анализ материала – Е.А. Мороз, К.А. Романова
 Редактирование – И.А. Джаниян, К.К. Лактионов, Р.И. Пименов

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanayan
 Text development – Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Elena V. Sharapova, Konstantin K. Laktionov
 Literature review – Elena Yu. Antonova, Ilya V. Savchenko, Ksenia A. Romanova, Roman I. Pimenov
 Material analysis – Ekaterina A. Moroz, Ksenia A. Romanova
 Editing text – Irina A. Dzhanayan, Konstantin K. Laktionov, Roman I. Pimenov

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

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

Информация об авторах:

Антонова Елена Юрьевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru

Джаниян Ирина Анатольевна, врач-хирург отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanayan@mail.ru

Савченко Илья Вячеславович, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Мороз Екатерина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; SPIN-код: 7404-5133; AuthorID: 160970; ikoskos@mail.ru

Романова Ксения Александровна, к.м.н., врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>; SPIN-код: 3084-5827; luksenia@gmail.com

Пименов Роман Иванович, врач – детский онколог, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>; SPIN-код: 4931-5481;

Шарапова Елена Вячеславовна, врач-детский онколог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>; sharapovae.v@yandex.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий лекарственным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; SPIN-код: 9846-4360; AuthorID: 280121; vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; elenaantonova5@mail.ru

Irina A. Dzhanayan, Surgeon, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanayan@mail.ru

Ilya V. Savchenko, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathologist of the Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; ikoskos@mail.ru

Ksenia A. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiation Methods for Tumor Diagnostics, Consultative and Diagnostic Center, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>; luksenia@gmail.com

Roman I. Pimenov, Pediatric Oncologist, Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

Elena V. Sharapova, Pediatric Oncologist of the Outpatient Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after acad. L.A. Durnov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>; sharapovae.v@yandex.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medicine Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru