

УДК 612.017.1:616-008]:577.164.17:577.121

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-41-47>

ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ PD-1 ИНГИБИТОРАМИ

^{1,2}Н.В. Жукова, ¹В.В. Овсяников*, ¹Н.Ю. Антимоник, ¹А.С. Морозова¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Показания к назначению иммунотерапии масштабируются ежегодно, алгоритмы терапии большинства типов солидных опухолей неуклонно видоизменяются в сторону все более обширного и более раннего применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Однако у всего есть своя цена, и вместе с ответами на лечение данный класс препаратов принес с собой целый пласт особенных аутоиммунных осложнений, ассоциированных с проведением иммунотерапии ИКТ, — иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). С учетом особенностей механизма действия спектр осложнений данной терапии ограничен лишь перечнем структур и тканей человеческого организма. Особое место занимают неврологические иоНЯ ввиду разнообразия, трудностей диагностики, требующей мультидисциплинарного подхода, и относительно небольшой встречаемости. Цель работы — описание особенностей течения и диагностики лейкоэнцефалопатии на фоне лечения меланомы кожи с использованием ингибиторов контрольных точек. Приведен клинический случай пациентки с меланомой ПС, у которой на фоне иммунотерапии развились ретроградная амнезия и судорожный синдром. На основании клинической картины и данных обследования установлен диагноз: «лейкоэнцефалопатия». На фоне применения ИКТ могут поражаться любые органы и системы в течение всего периода лечения. Клиницисты должны быть осведомлены о возможности развития лейкоэнцефалопатии после начала данной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, лейкоэнцефалопатия

*Для корреспонденции: Овсяников Владислав Васильевич, e-mail: ovsyaniikovvv@bk.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Овсяников В.В., Антимоник Н.Ю., Морозова А.С. Лейкоэнцефалопатия как редкое осложнение терапии PD-1 ингибиторами // *Клинический случай в онкологии*. 2023. Т. 1, № 1. С. 41–47. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-41-47>.

© Н.В. Жукова, В.В. Овсяников, Н.Ю. Антимоник, А.С. Морозова, 2023 г.

LEUKOENCEPHALOPATHY IS A RARE COMPLICATION OF PD-1 INHIBITOR THERAPY

^{1,2}N. V. Zhukova, ¹V. V. Ovsyanikov*, ¹N. Yu. Antimonik, ¹A. S. Morozova¹City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The indications for immunotherapy are expanding every year and the therapeutic algorithms for most types of solid tumors are steadily evolving towards the wider and earlier use of immune checkpoint inhibitors (ICI). However, everything has its price, and along with the treatment response, this class of drugs has brought a number of peculiar autoimmune complications associated with ICI and called immune-related adverse events (irAEs). Taking into account the peculiarities of the mechanism of action, the range of complications of this therapy is limited only by the list of structures and tissues of the human body. A special place is occupied by neurological adverse events due to their diversity, complexity of diagnosis requiring multidisciplinary approach, and relatively low prevalence.

The purpose of this work is to describe the peculiarities of the course and diagnosis of leukoencephalopathy on the background of skin melanoma treatment with the use of checkpoint inhibitors. A clinical case of a patient with melanoma IIC who developed retrograde amnesia and convulsive syndrome on the background of immunotherapy is presented. On the basis of clinical picture and examination data the diagnosis of «leukoencephalopathy» was established. Any organs and systems can be affected during the whole period of ICT treatment. Clinicians should keep in mind the possibility of leukoencephalopathy development after the start of this therapy.

KEYWORDS: immunotherapy, immune-mediated adverse events, leukoencephalopathy

***For correspondence:** Ovsyanikov Vladislav Vasilievich, e-mail: ovsyanikovvv@bk.ru

For citation: Zhukova N.V., Ovsyanikov V.V., Antimonik N.Yu., Morozova A.S. Leukoencephalopathy is a rare complication of PD-1 inhibitor therapy // *Clinical case in oncology*. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 41–47. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-41-47>.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) кардинальным образом изменило тактику в отношении терапии многих злокачественных новообразований. Препараты данной группы способны вызывать стойкие ответы на лечение, что позволило изменить прогноз для больных, в том числе с метастатическим заболеванием.

Основной механизм действия ИКТ заключается в подавлении иммуносупрессии, индуцируемой клетками опухоли. Данные препараты позволяют манипулировать иммунной системой путем активации цитотоксических Т-лимфоцитов с целью распознавания и атаки раковых клеток.

Однако вместе с особым механизмом развития ответа иммунотерапия нередко приводит к уникальным профилям токсичности, отличающимся от токсичности других методов лечения рака. Эти токсические эффекты заключаются в развитии аутоиммунного воспаления, что нередко требует специфического лечения, которое включает глюкокортикостероиды и другую иммуносупрессивную терапию [3].

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) чаще всего возникают спустя 3–6 месяцев от начала терапии, однако могут развиваться в любые сроки, в том числе и после завершения терапии.

Наиболее частыми иоНЯ являются аутоиммунные поражения кожи (до 30%), ЖКТ (до 40%), различные эндокринопатии (до 9%), пульмониты (до 10%) [1].

Неврологическая токсичность в целом является редким иммуноопосредованным нежелательным явлением (<5%), однако ее развитие практически всегда ассоциировано с полной отменой терапии [2]

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Анализ базы данных фармаконадзора США показал, что общая частота серьезных неврологических нарушений у пациентов с меланомой, получавших лечение ниволумабом с ипилиму-мабом или без него, составила 0,93%. Медиана

времени до начала заболевания составила 45 дней, а время до его разрешения — 32 дня. 32 из 43 наблюдавшихся неврологических явлений соответствовали 3 или 4 степени тяжести, а один случай энцефалита привел к летальному исходу [10]. В другом анализе оценивались различные формы неврологической токсичности и зависимости их развития от класса иммунотерапии [8]. Так, например, миастения гравис была связана с терапией анти-PD-1/анти-PD-L1. Неинфекционный энцефалит/миелит чаще встречался при терапии анти-PD-1/анти-PD-L1, чем при терапии анти-CTLA-4, а также при комбинированной иммунотерапии в сравнении с монотерапией. Синдром Гийена–Барре и неинфекционный менингит чаще встречались при терапии анти-CTLA-4 по сравнению с анти-PD-1/анти-PD-L1 и при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Миастения гравис начиналась раньше (медиана 29 дней), чем другие неврологические токсические эффекты (медиана 61–80 дней), и часто ассоциировалась с миокардитом и миоцитом.

Проявления неврологических иоНЯ могут быть самыми разнообразными, возможно поражение любых отделов центральной и периферической нервной системы. Диагнозы могут включать аутоиммунный энцефалит, миастению гравис, синдром Гийена–Барре, периферическую нейропатию, синдром задней обратимой энцефалопатии, асептический менингит и острый поперечный миелит [11].

Дифференциальный диагноз для пациентов с неврологическими симптомами на фоне терапии ИКТ включает неврологические иоНЯ, инфекцию, метастазы в ЦНС или лептоменингеальное метастазирование, паранеопластические синдромы, дефицит витамина В₁₂ и диабетическую нейропатию. Поскольку возможны различные сроки начала заболевания и быстрое клиническое ухудшение, у пациентов с появлением новых неврологических симптомов следует оценить вероятность развития неврологических иоНЯ и обеспечить раннюю консультацию невроло-

га [4]. Для пациентов с неврологическими симптомами степени ≥ 2 следует приостановить терапию ИКТ и начать прием стероидов на время проведения диагностического обследования. Пациенты, которым требуется госпитализация в связи с неврологическими иррадиациями, должны вестись в тесном сотрудничестве с неврологом [3].

При стероид-рефрактерности или быстро прогрессирующих заболеваниях следует рассмотреть возможность применения дополнительных линий иммуносупрессии, хотя данные по этому вопросу ограничены, а существующие рекомендации основаны на сообщениях о конкретных случаях. Опубликованы сообщения об успешном применении плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина у пациентов с неврологическими иоНЯ. Натализумаб (Vetter Pharma-Fertigung, Германия), антитело к $\alpha 4$ -интегрину, одобренное для лечения рассеянного склероза, был использован для лечения пациента, у которого после лечения комбинированной иммунотерапией ипилимумаб (BRISTOL-MYERS SQUIBB, США) + ниволумаб (BRISTOL-MYERS SQUIBB, США) развился аутоиммунный энцефалит с анти-Hu-антителами [9].

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) и синдром иммунной реконституции — редкое, быстро прогрессирующее заболевание, возникающее вторично после поражения головного мозга вирусом Якоба–Крейтцфельдта (JC) у лиц с ослабленным иммунитетом, наблюдаемое у ВИЧ-инфицированных пациентов. Другая группа пациентов, подверженных развитию ПМЛ, — пациенты со злокачественными опухолями (чаще гематологическими) и рецидивирующим рассеянным склерозом, получившие моноклональные антитела. Так, сообщалось о случаях развития ПМЛ на фоне терапии ниволумабом и пембролизумабом (MSD, Ирландия). Типичные проявления данного заболевания — различные неврологические симптомы, включая изменения психического статуса, снижение когнитивных способностей, двигательную слабость и атаксию без вовлечения зрительных нервов и спинного мозга. При МРТ выявляется мультифокальное, асимметричное перивентрикулярное и субкортикальное поражение белого вещества, а также вовлечение подкорковых U-образных отростков. Чаще всего в процесс

вовлекаются теменно-затылочные доли, причем в большинстве случаев усиление или масс-эффект отсутствует [5, 12].

Интересно, что одним из наиболее эффективных не прямых методов лечения ПМЛ в настоящее время является применение PD-1 ингибиторов. Так, в марте 2019 г. Hoang и соавт. из Вашингтонского университета сообщили о первом пациенте с ПМЛ, успешно прошедшем лечение ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели в течение 5 доз) [7]. Затем в апрельском номере журнала *New England Journal of Medicine* за 2019 г. три независимые клиники описали успешное лечение 6 из 10 случаев ПМЛ применением ИКТ: пембролизумаба или ниволумаба. Молекулы данных препаратов достаточно малы для преодоления гематоэнцефалического барьера. Пациенты имели различные конкурирующие заболевания, включая неходжкинскую лимфому и ВИЧ-инфекцию [6].

С учетом полученных данных остается неясным, являются ИКТ «друзьями» или «врагами» в лечении ПМЛ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Л., 25 лет, в июне 2017 г. обратилась к врачу с жалобами на постоянное травмирование пигментного образования на коже правого плеча. При дообследовании диагностирована меланома. В том же месяце было выполнено широкое иссечение меланомы кожи. По результатам послеоперационного гистологического исследования: меланома с очагами некроза, уровень инвазии по Кларку V, толщина по Бреслоу 2 см. Иссечение в пределах здоровых тканей. По результатам дополнительных методов диагностики — без отдаленных метастазов. Заключительный диагноз: меланома кожи правого плеча pT4bN0M0, IIS ст. С учетом стадии заболевания в июле 2017 г. начата адьювантная иммунотерапия (АИТ) интерфероном альфа-2b в дозировке 3 млн МЕ 3 раза в неделю. В сентябре 2017 г., спустя 2 мес после начала АИТ, у пациентки обнаружен продолженный рост образования, по поводу чего в октябре 2017 г. выполнено расширенное широкое иссечение опухоли кожи с реконструктивно-пластическим замещением дефекта, а также биопсия двух сигнальных подмышечных лимфатических узлов справа (рис. 1).

Заключение гистологического исследования: узловая беспигментная эпителиоидно-клеточная меланома кожи, толщина по Бреслоу 15 мм, уровень инвазии по Кларку V, митотическая



Рис. 1. Состояние после расширенного иссечения опухоли кожи (а) и реконструктивно-пластического замещения дефекта (б)
Fig. 1. Condition after extended excision of the tumor skin (a) and reconstructive plastic replacement of the defect (b)

активность 8 в мм²; края резекции без опухолевого роста; в лимфатическом узле — реактивная гиперплазия; в лимфатическом узле обнаружен метастаз меланомы. Позднее выполнена подмышечная лимфаденэктомия справа.

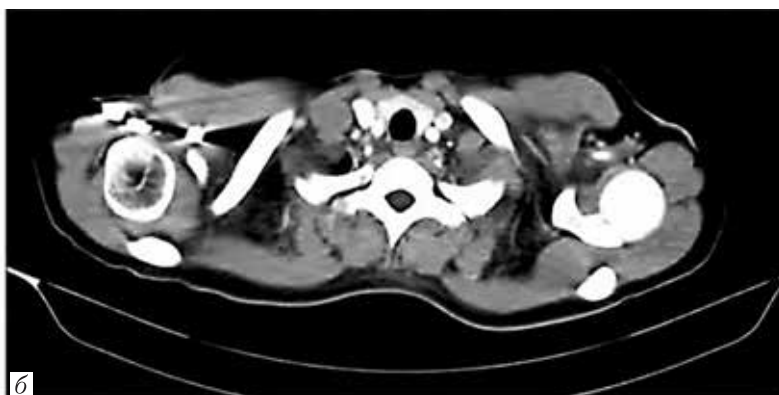
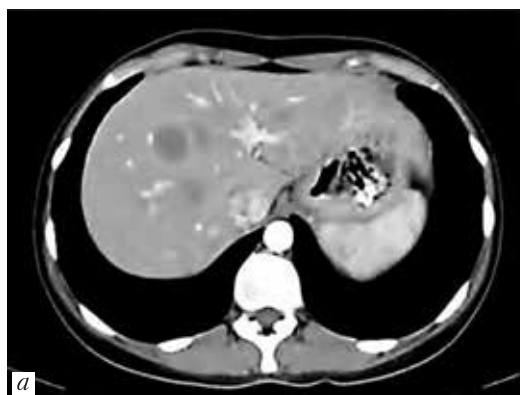


Рис. 2. Компьютерная томография: а — метастазы в печень; б — метастаз в надключичный лимфоузел
Fig. 2. Computed tomography scan: a — metastases in the liver; б — metastasis to the supraclavicular lymph node

Гистологическое заключение: надключичный лимфатический узел с картиной неспецифической гиперплазии и повышением активности макрофагов синусов; в подмышечной клетчатке 7 лимфатических узлов с картиной неспецифической реактивной гиперплазии, в двух из которых имеются группы клеток, подозрительные на метастазы беспигментной меланомы. Материал направлен на иммуногистохимическое исследование. Заключение ИГХ-исследования: гистологические и гистохимические маркеры в двух лимфатических узлах соответствуют беспигментной меланоме. При дообследовании — метастазы в печень, надключичный лимфоузел справа (рис. 2).

Таким образом, у пациентки второе прогрессирование в течение полугода от начала заболевания (метастатическая стадия), диагноз — меланома кожи правого плеча T4bN2M1c IV ст. В декабре 2017 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене *BRAF* — мутация не обнаружена. Уровень ЛДГ — в пределах верхней границы нормы. С февраля 2018 г. начата иммунотерапия 1-й линии check-point ингибитором пембролизумабом 200 мг (фиксированная доза) 1 раз в 3 недели. 1-й цикл иммунотерапии осложнился развитием гипертиреоза (ТТГ — 0,154 мкМЕ/мл; Т4 — 1,82 пмоль/л; Т3 — 4,1 нмоль/л). Начиная с марта 2018 г. пациентку стало беспокоить снижение памяти. Спустя 3 дня после второго введения пембролизумаба развился судорожный синдром, потребовавший вызова скорой помощи. По КТ головного мозга данных о метастазах и ОНМК не получено. По результатам ЭЭГ — безусловной эпилептической, пароксизмальной, очаговой активности в момент исследования не зарегистрировано.

При повторном КТ головного мозга с внутривенным контрастированием объемное патологическое образование в головном мозге не определяется. Выполнено МРТ с контрастом, заключение: неоднородное повышение интенсивности МР-сигнала, без признаков патологического накопления контрастного вещества. МР-признаки наиболее характерны для лейкоэнцефалопатии (рис. 3).

Пациентка проконсультирована нейрохирургом и неврологом: в нейрохирургическом пособии не нуждается; данных о демиелинизирующем заболевании нет. Консультация инфекциониста: лекарственная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия?

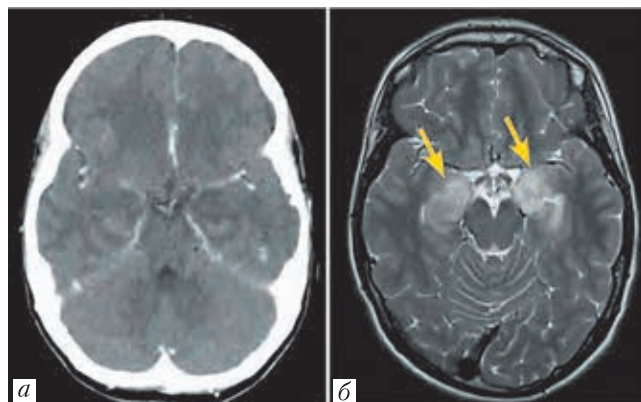


Рис. 3. КТ (а) и МРТ (б) головного мозга.

На МРТ имеются признаки, более характерные для лейкоэнцефалопатии

Fig. 3. CT (a) and MRI (b) scan of the brain. MRI shows features more characteristic of leukoencephalopathy

Рекомендована люмбальная пункция, ликворограмма, ПЦР ликвора на полиомавирус JC. Параллельно обследованию назначено лечение: метилпреднизолон 1 мг/кг с 15.03.2018 г., введение пембролизумаба отложено. В результате цитологического исследования ликвора клетки меланомы не обнаружены; ПЦР на ДНК JC-вируса в ликворе и мазке из носоглотки отрицательна. Следовательно, метастатическое поражение головного мозга, а также вирусная этиология лейкоэнцефалопатии

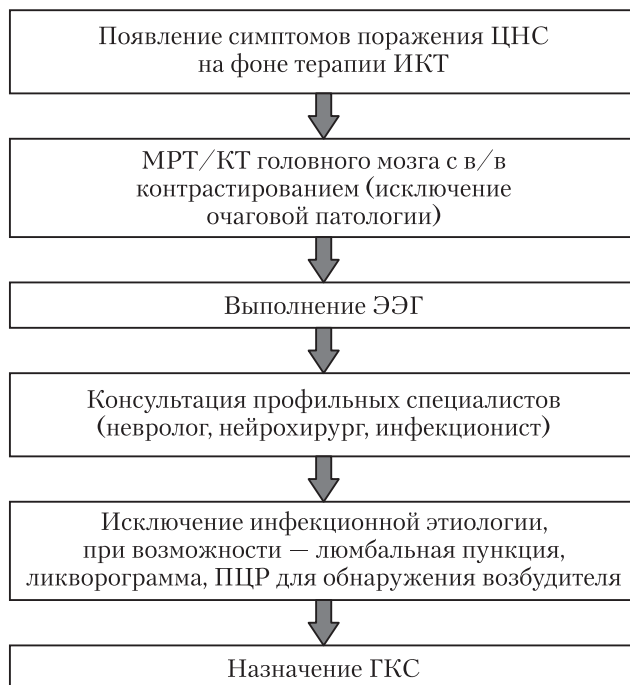


Рис. 4. Алгоритм диагностики лейкоэнцефалопатии

Fig. 4. Diagnostic algorithm of leukoencephalopathy

динамику, в том числе по данным МРТ головного мозга. По данным КТ брюшной полости и МРТ головного мозга от 06.2018 г., т. е. спустя 2 мес после предыдущего обследования,



Рис. 5. КТ брюшной и грудной полости, МРТ головного мозга от 06.2018 (слева направо)

Fig. 5. CT scan of abdomen and chest, MRI scan of the brain from 06.2018 (from left to right)

были исключены. Вероятно, развитие лейкоэнцефалопатии стало результатом аутоактивации иммунной системы (рис. 4).

На фоне изолированного приема глюкокортикостероидов — положительная динамика в виде восстановления памяти, купирования эпилептических припадков. Учитывая развитие лейкоэнцефалопатии с клинической симптоматикой (ретроградная амнезия), лечение пембролизумабом было прекращено. При контрольном обследовании от 04.2018 г. наблюдали стабилизацию заболевания (+11%) (рис. 5), положительную клиническую

выявлен рост ранее выявленного метастаза в печени и появление новых очагов (рис. 6).

Учитывая прогрессирование заболевания, молодой возраст пациентки, отсутствие мутации в гене BRAF, наличие метастазов в печени и лимфоузлах, отсутствие метастатического поражения головного мозга, принято решение о проведении иммунотерапии 2-й линии по схеме ипилимумаб в монорежиме. При обследовании после четырех введений ипилимумаба отмечено прогрессирование заболевания — рост и появление новых метастазов в печени и в кости (рис. 7).



Рис. 6. КТ брюшной и грудной полости от 06.2018

Fig. 6. CT scan of abdomen and chest dated 06.2018



Рис. 7. КТ брюшной (а) и грудной полости (б) от 09.2018

Fig. 7. CT scan of abdomen (a) and chest (b) dated 09.2018

Выводы

С момента постановки диагноза общая выживаемость составила 1,2 года. Общая выживаемость с момента постановки IV ст. — 1 год.

Осложнения заболевания: гипертиреоз, лейкоэнцефалопатия, потребовавшая прекращения лечения.

Ингибирование иммунных контрольных точек путем воздействия на CTLA, PD-1 и PD-L1 позволило значительно улучшить лечение пациентов, страдающих различными видами рака, в первую очередь метастатической меланомой. Поскольку применение иммунотерапии продолжает стремительно расти, вероятно, значительно увеличится и частота свя-

занных с ней неврологических явлений. После иммунотерапии описан широкий спектр побочных эффектов, затрагивающих нервную систему. Лейкоэнцефалопатия является крайне редким иммуноопосредованным нежелательным эффектом anti-PD1-терапии. Данное осложнение представляет собой быстро прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга. Главный этиологический фактор — активация полиомавируса человека 2 (JC), носителем которого является около 80% населения. Причины активации JC-вируса неизвестны, предполагается значимая роль поражения клеточной и гуморальной иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Малкова А.М. и др. Предиктивные маркеры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений // *Вопросы онкологии*. 2022. № 1. С. 29–33. [Zhukova N.V., Orlova R.V., Malkova A.M. et al. Predictive markers for the development of immune-mediated undesirable areas. *Oncology issues*, 2022, No. 1, pp. 29–33 (In Russ.).]
2. Лядова М.А., Лядов В.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы // *Современная онкология*. 2021. № 2. С. 319–326. [Lyadova M.A., Lyadov V.V. Immune-mediated adverse events during therapy with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Modern Oncology*, 2021, No. 2, pp. 319–326 (In Russ.).]
3. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // *Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)*. 2022. Т. 12, № 3 s2. С. 203–241. [Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Bershtein L.M. et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant tumors. Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO)*, 2022, Vol. 12, No. 3 p2, pp. 203–241 (In Russ.).]

4. Alsalem A.N., Scarffe L.A., Briemberg H.R. et al. Neurologic Complications of Cancer Immunotherapy // *Curr. Oncol.* 2023. Vol. 30, No. 6. P. 5876–5897.
5. Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M. et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature // *Eur. J. Cancer.* 2017. Vol. 73. P. 1–8.
6. Focosi D., Tuccori M., Maggi F. Checkpoint inhibitors and progressive multifocal leukoencephalopathy: friends of foes? // *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7, No. 8. P. 298.
7. Hoang E., Bartlett N.L., Goyal M.S. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab // *J. Neurovirol.* 2019. Vol. 25. P. 284–287.
8. Johnson D.B., Manouchehri A., Haugh A.M. et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study // *J. Immunother. Cancer.* 2019. Vol. 7. P. 134.
9. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A review of cancer immunotherapy toxicity // *CA A Cancer J. Clin.* 2020. Vol. 70. P. 86–104.
10. Larkin J., Chmielowski B., Lao C.D. et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis // *Oncologist.* 2017. Vol. 22. P. 709–718.
11. Puzanov I., Diab A., Abdallah K. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group // *J. Immunother. Cancer.* 2017. Vol. 5. P. 95.
12. Schiess D., Raj K., Shah B. et al. Neurologic Complications of Immunotherapy // *Contemporary Diagnostic Radiology.* 2020. Vol. 43, No. 10. P. 1–7.

Сведения об авторах:

Жукова Наталья Владимировна — 31.08.57, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) № 13 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9;

Овсяников Владислав Васильевич — 31.08.57, врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) №13 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

Антимоник Нина Юрьевна — 31.08.57, врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56;

Морозова Анастасия Сергеевна — 31.08.57, врач-онколог поликлинического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5.

Information about the authors:

Zhukova Natalia Vladimirovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Head of Chemotherapy Department (Antineoplastic Drug Therapy) No. 13, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Ovsyanikov Vladislav Vasilyevich — Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 13, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Antimonik Nina Yuryevna — Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 11, City clinical oncology dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Morozova Anastasia Sergeevna — Oncologist, Outpatient department, City clinical oncology dispensary; 3/5 Second Beryozovaya Ave, St. Petersburg, 197022, Russia.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 03.11.2023.