

УДК 616.24-002.5+615.23

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ: НЕСТАНДАРТНОЕ РЕШЕНИЕ – НЕСТАНДАРТНЫЙ ОТВЕТ

^{1,2}М.И.Глузман*, ³Н.В.Тюкавина, ³Д.С.Руденко, ^{1,2}Р.В.Орлова

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

³СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Рак яичников является серьезной проблемой современной онкологии в связи с частым выявлением заболевания на поздних стадиях, а также с крайне низкой эффективностью лечения на этапе развития резистентности к препаратам платины. Применение иммунотерапии в данном случае не является стандартной опцией, однако в литературе описывается несколько исследований ранних фаз, посвященных ее потенциальной эффективности. В приведенном клиническом примере представлен успешный опыт использования ингибиторов контрольных точек иммунитета у предлечебной пациентки с платино-резистентным метастатическим раком яичников, сопровождавшийся различными иммуноопосредованными нежелательными явлениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные явления

***Для корреспонденции:** Глузман Марк Игоревич, e-mail: lok2008@list.ru.

Для цитирования: Глузман М.И., Тюкавина Н.В., Руденко Д.С., Орлова Р.В. Иммунотерапия рака яичников: нестандартное решение – нестандартный ответ // Клинический случай в онкологии. 2023. Т. 1, № 1. С. 49–55. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>.

© Р.В. Орлова, М.И. Глузман, Н.В. Тюкавина, Д.С. Руденко, 2023 г.

OVARIAN CANCER IMMUNOTHERAPY: NON-STANDARD SOLUTION – NON-STANDARD RESPONSE

^{1,2}M.I.Gluzman*, ³N. V. Tyukavina, ³D. S. Rudenko, ^{1,2}R. V. Orlova

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

³City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Ovarian cancer is a serious problem in clinical oncology due to the frequent detection of the disease in late stages, as well as the extremely low effectiveness of treatment at the stage of development of resistance to platinum drugs. The use of immunotherapy in this setting is not a standard option, but several early phase trials of its potential effectiveness are described in the literature. This clinical case presents a successful experience with the use of immune checkpoint inhibitors in a pretreated patient with platinum-resistant metastatic ovarian cancer, which was accompanied by various immune-related adverse events.

KEYWORDS: ovarian cancer, immunotherapy, checkpoint inhibitors, immune-mediated adverse events

***For correspondence:** Gluzman Mark Igorevich, e-mail: lok2008@list.ru.

For citation: Gluzman M.I., Tyukavina N.V., Rudenko D.S., Orlova R.V. Ovarian cancer immunotherapy: non-standard solution – non-standard respons // Clinical case in oncology. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 49–55. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-49-55>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников является наиболее смертоносным злокачественным заболеванием из всех гинекологических видов рака [1–3].

Пациентам часто ставят диагноз на поздних стадиях из-за отсутствия специфичности начальных симптомов и методов скрининга. Что касается гистогенеза, то подавляющее

большинство новообразований яичников развиваются из эпителиальных тканей [4]. Серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности (HGSOC) является наиболее распространенным эпителиальным подтипов (около 75%), она очень агрессивна и имеет предрасположенность к ранней резистентности к химиотерапии. HGSOC проявляется различными молекулярными аномалиями, особенно мутациями TP53, наблюдаемыми более чем в 95% опухолей [5].

Напротив, серозная карцинома яичников низкой степени злокачественности имеет низкую скорость пролиферации, и наиболее часто выявляемые мутации наблюдаются в генах PTEN/PI3K, RAS и WNT [6].

Наиболее распространенный подход к лечению основан на циторедуктивной хирургии, обычно в сочетании с химиотерапией [7]. Показания к адьювантной терапии зависят от стадии и степени злокачественности опухоли, однако лишь небольшая группа пациенток с хорошо дифференцированными опухолями, ограниченными тканью самих яичников, не нуждается в системном лечении [8]. Химиотерапия первой линии часто представляет собой комбинацию соединений платины (карбоплатин или цисплатин) и таксанов (паклитаксел) [9]. Неoadьювантная терапия применяется, когда оптимальная циторедукция невозможна [10].

После системной химиотерапии существуют варианты поддерживающего лечения. Антиangiогенный агент бевацизумаб, который влияет на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), широко применяется в сочетании с химиотерапией в 1-й и последующих линиях лечения [11]. В свою очередь, ингибиторы фермента поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP), такие как олапарив или нирапарив, эффективны у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации, особенно в группе с мутациями BRCA [4, 12, 13]. Более того, исследования подтвердили значительное улучшение выживаемости без прогрессирования при применении комбинации бевацизумаба и олапарива в группе пациентов с дефицитом гомологичной рекомбинации [14].

Подавляющее большинство пациенток с HGSOC отвечают на химиотерапию, но, к сожалению, у 80% наблюдается рецидив заболевания в течение первых 2 лет после завершения терапии, при этом частота ответа на последующую линию терапии низкая (15–20%), медиана выживаемости без прогресси-

рования (ВБП) составляет 3–4 месяца и общая выживаемость (ОВ) – 12 месяцев [15]. Иммунотерапия – это широко исследованная и инновационная стратегия, которая все более широко распространяется в качестве противоопухолевого лекарственного лечения [16, 17].

В 2012 г. Brahmer и соавт. изучали безопасность и активность антител против PD-L1 у 17 пациентов с распространенным раком яичников – у 6% (1/17) был частичный ответ, а у 18% (3/17) наблюдалась стабилизация заболевания длительностью ≥ 24 недели [18]. Впоследствии в нерандомизированном исследовании фазы IB, KEYNOTE-028 изучался пембролизумаб (10 мг/кг каждые 2 недели) у 26 пациенток с PD-L1 положительным метастатическим раком яичников. Общая частота ответа составила 11,5% (один случай с полным ответом, два с частичным ответом), и 7 пациентов (26,9%) достигли стабилизации заболевания. Медиана ВБП и ОВ составила 1,9 и 13,8 мес соответственно. Связанные с лечением нежелательные явления 3-й степени наблюдались только у одного (4%) пациента [19].

Учитывая положительные результаты и контролируемый профиль безопасности и токсичности, в исследование II фазы KEYNOTE-100 включили пациенток с распространенным раком яичников – когорта А (285 чел.) с предшествующими 1–3 линиями терапии; когорта В (91 чел.) с 4–6 предшествующими линиями лечения с обязательным условием ВБП > 3 мес. Пембролизумаб (200 мг) вводился внутривенно каждые 3 недели в течение 24 месяцев или до прогрессирования заболевания. Результаты показали умеренную активность: частота объективного ответа 7,4% (группа А) и 9% (группа В). Хотя медиана общей выживаемости не была достигнута в когорте А, она составила 17,6 мес в когорте В. Более высокая экспрессия PD-L1 коррелировала с более высоким ответом [20].

Несмотря на первоначальные многообещающие результаты, моноклональные анти-тела PD-L1 дают умеренный ответ при раке яичников. Zamarin и соавт. включили в исследование 100 пациенток с раком яичников, наличием измеримых метастатических очагов и 1–3 предшествующих линий лечения [21]. Изучалась эффективность ниволумаба (антагонист PD1/PD-L1) по сравнению с комбинацией ниволумаб + ипилимумаб (антагонист CTLA-4). Комбинация показала более высокий уровень ответа через 6 мес

(31,4 против 12,2%) и медиану ВБП (3,9 против 2,0 мес). Коэффициент риска смерти (0,79) благоприятствовал такой комбинации, но не был статистически значимым. Несмотря на то, что нежелательные явления, связанные с лечением ≥ 2 -3-й степени, были выше в группе комбинированной терапии, они не достигли статистической значимости (66,7 против 55,1%) [21].

Одна из основных задач — идентифицировать биомаркер, который может предсказать эффективность иммунотерапии и указать, какой пациент с наибольшей вероятностью ответит на лечение. В настоящее время экспрессия PD-L1 используется как наиболее прогнозируемый маркер [22]. Его измеряют как процент опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, или количество PD-L1-положительных опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов, разделенное на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток (CPS). Оценка положительного результата PD-L1 рекомендуется при немелкоклеточном раке легкого, метастатическом уротелиальном раке, раке желудка и раке шейки матки. Более высокая экспрессия PD-L1 ($CPS > 10$) также была предиктором лучшего ответа на терапию пембролизумабом при раке яичников [20]. Тем не менее пороговое значение, которое можно использовать при раке яичников, все еще находится на стадии изучения [22, 23].

При метастатическом раке эндометрия восприимчивость к терапии анти-PD1 определяется на основании признаков микросателлитной нестабильности [24]. Это состояние повышает частоту ошибок репликации ДНК, что приводит к образованию новых aberrантных белков на поверхности клеточной мембраны. Эти неоантителы хорошо распознаются иммунной системой, что запускает процесс уничтожения чужеродных клеток. Статус микросателлитной нестабильности определяется при иммуногистохимическом окрашивании белков, участвующих в reparации неспаренных оснований (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6). Однако, в отличие от рака эндометрия, микросателлитная нестабильность при раке яичников встречается крайне редко (<2%) [25].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Г., 64 лет. Анамнез: в мае 2016 г. появились периодические боли в нижних отделах живота, отмечено повышение уровня онкомаркера CA 125 до 626 ед/мл. При дообследовании по данным МРТ органов

малого таза диагностировано образование правого яичника, минимальный асцит (рис. 1). Из сопутствующих заболеваний обращают на себя внимание ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь II ст., аутоиммунный тиреоидит вне обострения, язвенная болезнь желудка, ремиссия.

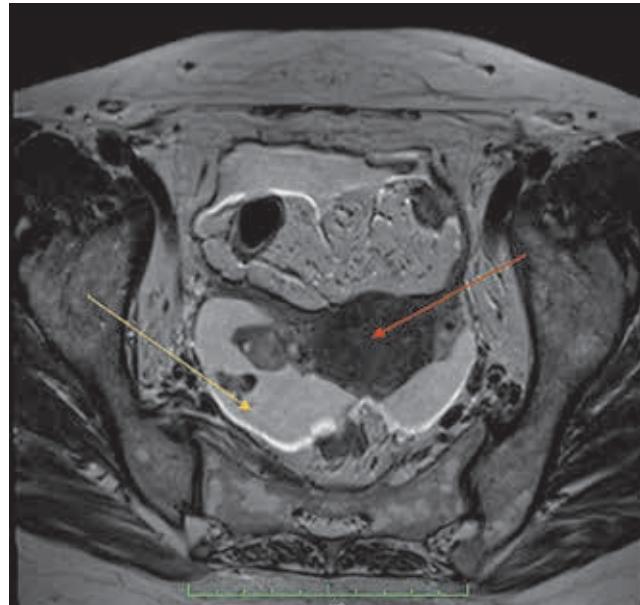


Рис. 1. МРТ малого таза от 06.2016.
Визуализируются опухоль правого яичника (красная стрелка) и асцит в малом тазу (желтая стрелка)

Fig. 1. MRI of the spring pelvis dated 06.2016.
A tumor of the right ovary (red arrow) and ascites in the pelvis (yellow arrow) are visualized

В июле 2016 г. выполнены пангистерэктомия, резекция сальника. Послеоперационное гистологическое заключение: серозная аденокарцинома с распространением на поверхность яичников и стенку левой маточной трубы с метастазами в большой сальник (pT3cN0/cM0). При молекулярно-генетическом анализе мутаций в гене BRCA не обнаружено. С августа по декабрь 2016 г. проведено 6 циклов 1-й линии лечения по схеме карбоплатин+паклитаксел. Уровень CA 125 снизился до 9,2 ед/мл.

В марте 2017 г. (безрецидивный период составил 3 мес) CA 125 повысился до 119,4 ед/мл, выявлен местный рецидив в малом тазу, появление асцита, множественных канцероматозных узлов вдоль капсулы печени. В связи с платинорефрактерным течением заболевания начата 2-я линия химиотерапии гемцитабином с добавлением бевасизумаба. При контрольном обследовании после 6 циклов выявлено

прогрессирование заболевания в виде роста СА 125 до 91 ед./мл, увеличения канцероматозных депозитов. С августа 2018 г. начата 3-я линия химиотерапии топотеканом с бевацизумабом. После завершения 6 циклов также диагностировано прогрессирование заболевания в виде роста СА 125 до 152 ед./мл, роста неорганного узла в брюшной полости, нарастания асцита (рис. 2).

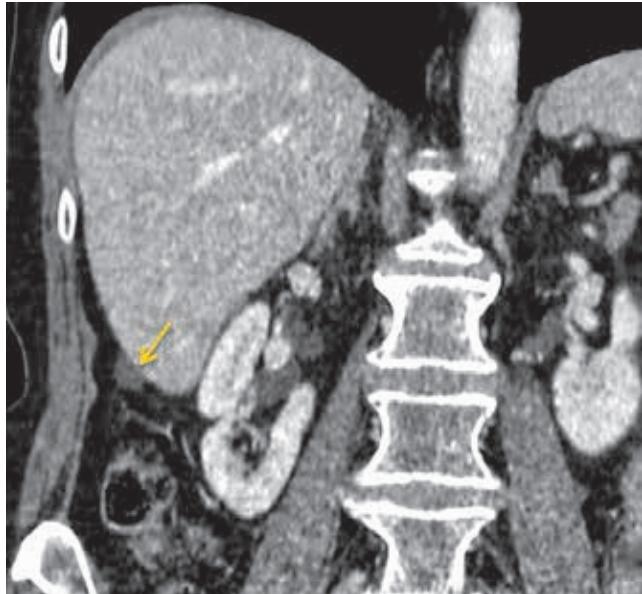


Рис. 2. КТ от 12.2017. Рост канцероматозного узла по капсуле печени (желтая стрелка)

Fig. 2. CT dated 12.2017. Growth of a carcinomatous node along the liver capsule (yellow arrow)

Таким образом, у пациентки имелись оба признака плохого прогноза: менее 6 месяцев выживаемости без прогрессирования после платиносодержащей химиотерапии; прогрессирование после двух последовательных неплатиновых режимов с минимальным развитием объективного ответа на лечение. В такой ситуации современные руководства рекомендуют проведение наилучшей поддерживающей терапии [26], однако при иммуногистохимическом исследовании выявлена позитивная реакция на PD-L1 в 6% иммунных клеток и 0% опухолевых, в связи с чем по решению врачебной комиссии была назначена 4-я линия системного лечения ниволумабом на фоне приема этопозида в качестве иммуносенсибилизатора. Начато лечение в январе 2019 года. После 12 введений ниволумаба у пациентки констатированы полный регресс опухолевого процесса по данным лучевых методов диагностики, снижение СА 125 до 10 ед./мл, но при этом было отмечено развитие гипофизита 1 ст., пульмонита 2 ст.

и обострение существующего аутоиммунного тиреоидита 1 ст., что потребовало назначения глюкокортикоидов в дозе 1 мг/кг и гормонозаместительной терапии.

В связи с наличием клинически значимых иммуноопосредованных нежелательных явлений, с отсутствием признаков опухоли, низким уровнем СА 125 (10 ед./мл) было решено воздержаться от дальнейшего проведения иммунотерапии. Тем не менее уже через 2 недели было зафиксировано появление выраженного болевого синдрома, увеличение живота в объеме, рост СА 125 до 260 ед./мл. Учитывая общий соматический статус пациентки (ECOG 2 б), предлеченность в виде 3 различных схем химиотерапии, с целью профилактики развития токсичности был выбран режим еженедельного введения доксорубицина 20 мг/м² (5-я линия лечения, начало лечения — январь 2020 г.). Несмотря на проводимое лечение, через 3 месяца отмечено нарастание асцита в динамике, явлений тошноты, рвоты после приема пищи, наличие стойкого болевого синдрома, требующего применения наркотических анальгетиков, возрастание СА 125 до 1005 ед./мл.

Пациентка была обсуждена на онкологическом консилиуме: с учетом клинических и лабораторных данных о прогрессировании заболевания, исчерпанности стандартных схем химиотерапии, категорическом настаивании пациентки на продолжении противоопухолевой терапии, наличия наиболее выраженного эффекта на фоне иммунотерапии, отсутствия клинически значимых аутоиммунных реакций на момент осмотра, отсутствие поддерживающей терапии глюкокортикоидами, решено провести попытку 6-й линии системного лечения пембролизумабом в комбинации с бевацизумабом (начало лечения — март 2020 г.). Уже после первого введения отмечено значительное улучшение общего состояния пациентки, повышение аппетита, исчезновение тошноты и рвоты, нормализация стула, полное купирование болевого синдрома, существенное уменьшение живота в объеме, уменьшение размеров транспортного метастаза в передней брюшной стенке. На фоне последующих введений наблюдалось падение уровня СА 125 до 671 ед./мл, сохранение положительной клинической динамики. При проведении контрольного обследования выявлен двусторонний гидроторакс, появление выпота в полости перикарда, что расценено как проявление

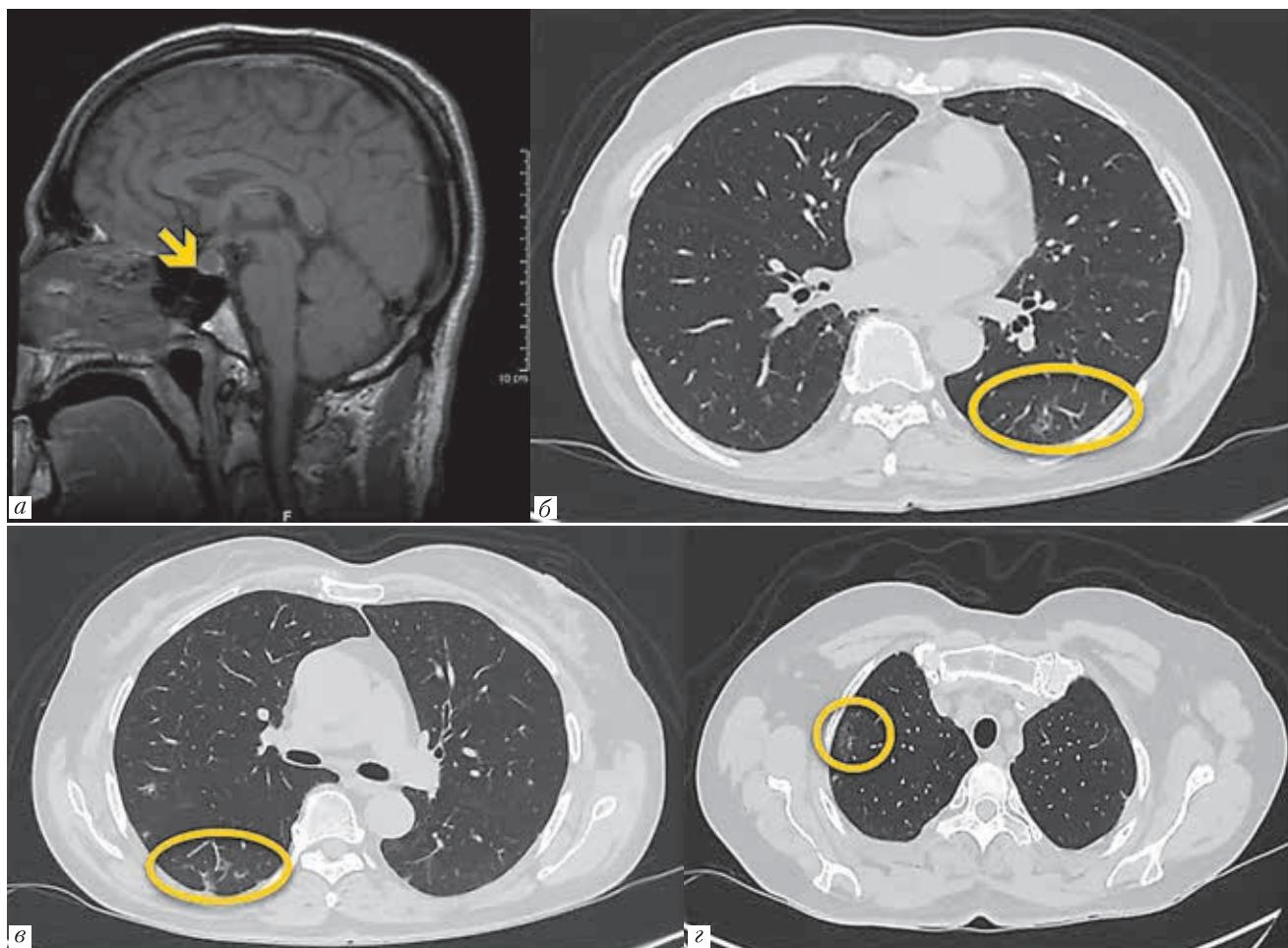


Рис. 3. Увеличенный в объеме гипофиз (желтая стрелка) как проявление гипофизита по данным МРТ головного мозга (*а*); *б, в, г* — интерстициальные изменения легочной паренхимы как проявление пульмонита по данным КТ органов грудной клетки

Fig. 3. Enlarged in the pituitary gland (yellow arrow) as a mild pituitary gland according to MRI of the brain (*a*); *б, в, г* — interstitial changes in the pulmonary parenchyma as mild pulmonitis according to CT scan of the chest

автоиммунного полисерозита, в связи с чем к проводимой терапии добавлены глюкокортикоиды. К сожалению, несмотря на проводимое лечение, через 3 недели наступил летальный исход, предположительно в результате развития острой сердечной недостаточности (май 2020 г.). От вскрытия родственники пациентки категорически отказались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированы возможности иммунотерапии в лечении платинорефрактерного рака яичников, а также нестандартное течение заболевания в виде развития синдрома рикошета после отмены ниволумаба и быстрой регрессии опухоли после возобновления терапии анти-PD1 препаратом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bowtell D.D., Böhm S., Ahmed A.A. et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2015. Vol. 15. P. 668–679. doi: 10.1038/nrc4019.
2. Cannistra S.A. Cancer of the ovary // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 2519–2529. doi: 10.1056/NEJMra041842.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer. J. Clin.* 2021. Vol. 71. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
5. Ahmed A.A., Etemadmoghadam D., Temple J. et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary // *J. Pathol.* 2010. Vol. 221. P. 49–56. doi: 10.1002/path.2696.

6. Lheureux S., Gourley C., Vergote I. et al. Epithelial ovarian cancer // *Lancet*. 2019. Vol. 393. P. 1240–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
7. Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N. et al. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021. Vol. 19. P. 191–226. doi: 10.6004/jnccn.2021.0007.
8. Siminiak N., Czepczyński R., Zaborowski M.P., Iżycki D. Immunotherapy in Ovarian Cancer // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2022. Aug. 9; Vol. 70, No. 1. P. 19. doi: 10.1007/s00005-022-00655-8.
9. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S. et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. P. 1020–1026. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70363-2.
10. Wright A.A., Bohlke K., Armstrong D.K. et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *J. Gynecol. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 3460–3473.
11. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F. et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized Phase III AURELIA trial // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 3. P. 3836–3838. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1408.
12. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I. et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 2391–2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
13. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. P. 2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.
14. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 2416–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
15. Matulonis U.A. Ovarian cancer // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2018. Vol. 32, No. 6. P. XIII–XIV. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.006.
16. Levinson K., Dorigo O., Rubin K. et al. Immunotherapy in gynecologic cancers: what we know now and where we are headed // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2019. Vol. 39. e126–e140. doi: 10.1200/EDBK_237967.
17. Lynam S., Lugade A.A., Odunsi K. Immunotherapy for gynecologic cancer: current applications and future directions // *Clin. Obstetrics Gynecol.* 2020. Vol. 63. P. 48–63. doi: 10.1097/GRF.0000000000000513.
18. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q.M. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancers // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, No. 26. P. 2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
19. Awada A., Ahmad S., McKenzie N.D., Holloway R.W. Immunotherapy in the Treatment of Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Current Perspectives // *Oncotargets Ther.* 2022. Vol. 10, No. 15. P. 853–866. doi: 10.2147/OTT.S335936.
20. Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, No. 7. P. 1080–1087. doi: 10.1093/annonc/mdz135
21. Zamarin D., Burger R.A., Sill M.W. et al. Randomized phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer: an NRG oncology study // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, No. 16. P. 1814–1823. doi: 10.1200/JCO.19.02059.
22. Wang L. Prognostic effect of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in ovarian cancer: a systematic review, meta-analysis and bioinformatics study // *J. Ovarian Res.* 2019. Vol. 12. P. 37. doi: 10.1186/s13048-019-0512-6.
23. Pawłowska A., Kwiatkowska A., Suszczyk D. et al. Clinical and prognostic value of antigen-presenting cells with PD-L1/PD-L2 expression in ovarian cancer patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 11563. doi: 10.3390/ijms222111563.
24. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial // *JAMA Oncol.* 2020. Vol. 6. P. 1766–1772. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4515.
25. Bonneville R., Krook M.A., Kutto E.A. et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types // *CO Precis Oncol.* 2017. Vol. 2017. PO.17.00073. doi: 10.1200/PO.17.00073.
26. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulos C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, Suppl. 6. vi24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

Сведения об авторах:

Глузман Марк Игоревич — 3.1.6, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; заве-

дующий химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) № 12 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: lok2008@list.ru; ORCID 0000–0002–8965–8364; SPIN 4229–2201; AuthorID: 853558;

Тюковина Нина Владимировна – 3.1.6, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: tyukavina@yandex.ru; SPIN-код 6490–4634; AuthorID 700523;

Руденко Дарья Сергеевна – 3.1.6, врач-онколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: darya_r@bk.ru;

Орлова Рашида Вахидовна – 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458.

Information about the authors:

Gluzman Mark Igorevich – candidate of medical sciences, associate professor of the department of oncology, St. Petersburg State University; head of the chemotherapy department (antitumor drug therapy) No. 12, City Clinical Oncology Dispensary; e-mail: lok2008@list.ru; ORCID 0000–0002–8965–8364; SPIN 4229–2201; AuthorID 853558;

Tyukavina Nina Vladimirovna – head of the department of antitumor drug therapy, City Hospital No. 40; e-mail: tyukavina@yandex.ru; SPIN 6490–4634; AuthorID 700523;

Rudenko Daria Sergeevna – oncologist, City Hospital No. 40; e-mail: darya_r@bk.ru;

Orlova Rashida Vakhidovna – Doctor of Medical Sciences, Prof., Head. Department of Oncology, St. Petersburg State University; Ch. clinical oncology specialist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; ORCID 0000–0003–4447–9458; SPIN 3480–2098; Author ID 401170.

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: 08.11.2023.