

doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-74-82

Оригинальная статья / Original article

Факторы, влияющие на эффективность комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в российской популяции пациентов: результаты многоцентрового ретроспективного исследования

И.А. Покатаев^{✉1}, e-mail:

ipokataev@gmail.com

М.А. Лядова²М.Ю. Федянин¹А.А. Трякин¹В.А. Чубенко³Ф.В. Моисеенко³Л.А. Загорская³М.Л. Степанова³А.В. Андросова⁴Д.А. Носов⁵Н.В. Карпова⁵О.И. Кит⁶Л.Ю. Владимирова⁶И.Л. Попова⁶А.В. Белоногов⁷Д.М. Пономаренко⁸Д.Ю. Юкальчук⁸В.Е. Шикина⁹Н.В. Иванова¹⁰А.И. Хасанова¹¹А.Д. Круглов¹²И.Ю. Страдаева¹³А.С. Переплетова¹⁴В.М. Филиппова¹⁴Н.Л. Бузова¹⁵О.В. Хаванева¹⁵Х.С. Мусаева¹⁶А.Ю. Горяинова¹⁷О.В. Романчук¹⁸И.Ш. Теспижек¹⁹С.А. Тюляндин¹

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

² Московский центр восстановительного лечения; 121359, Россия, Москва ул. Академика Павлова, д. 22

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А

⁴ Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56

⁵ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

⁶ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

⁷ Центр таргетной терапии; 141109, Россия, Щелково, ул. Талсинская, д. 59, стр. 5

⁸ Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32

⁹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

¹⁰ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

¹¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29

¹² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

¹³ Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, г.о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

¹⁴ Областной онкологический диспансер; 414041, Россия, Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57

¹⁵ Республиканский клинический онкологический диспансер; 428020, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31

¹⁶ Республиканский онкологический диспансер; 364029, Чеченская Республика, Грозный, ул. Леонова, д. 81

¹⁷ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

¹⁸ Онкологический диспансер №4; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

¹⁹ Бурятский клинический республиканский онкологический диспансер; 670047, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Пирогова, д. 32

Резюме

Введение. Результаты рандомизированного исследования МРАСТ продемонстрировали, что добавление к гемцитабину паб-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни. Задачей настоящего ретроспективного исследования является получение актуальных данных об эффективности данной комбинации в реальной клинической практике в России. **Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с морфологически доказанным местно-распространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, имеющие общее состояние по шкале ECOG 0-2, которым проводилась терапия гемцитабином и паб-паклитакселом. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения. **Результаты.** В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 г. в 17 центрах из 11 регионов России. Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективные эффекты выявлены в 34 (25,4%) случаях. Медиана времени без прогрессирования составила 6,1 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 4,8–7,4), медиана продолжительности жизни составила 14,2 месяца (95% ДИ 10,6–17,9). Повышенный уровень СА19-9 является единственным независимым неблагоприятным прогностическим фактором в отношении выживаемости без прогрессирования (ОР = 8,0, 95% ДИ 1,4–43,8, $p = 0,02$) по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса. Число ранее проведенных линий химиотерапии ($p = 0,34$), ECOG-статус ($p = 0,70$), возраст старше 70 лет ($p = 0,45$), серьезная сопутствующая патология ($p = 0,97$) не оказывали статистически значимое влияние на выживаемость без прогрессирования. **Выводы.** Комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела обладает сравнительно высокой эффективностью при распространенном раке поджелудочной железы. Непосредственные и отдаленные результаты ее применения в реальной клинической практике в России соответствуют данным западных стран.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, гемцитабин, паб-паклитаксел, химиотерапия

Для цитирования: Покатаев И.А., Лядова М.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Чубенко В.А., Моисеенко Ф.В., Загорская Л.А., Степанова М.Л., Андросова А.В., Носов Д.А., Карпова Н.В., Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Белоногов А.В., Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Шикина В.Е., Иванова Н.В., Хасанова А.И., Круглов А.Д., Страдаева И.Ю., Переплетова А.С., Филиппова В.М., Бузова Н.Л., Хаванева О.В., Мусаева Х.С., Горяинова А.Ю., Романчук О.В., Теспижек И.Ш., Тюляндин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Factors affecting the efficacy of gemcitabine and nab-paclitaxel (paclitaxel + albumin) combination in the Russian patient population: results of a multicenter retrospective study

Il'ya A. Pokataev^{✉1}, e-mail:
ipokataev@gmail.com

Marina A. Lyadova²

Mikhail Yu. Fedyanin¹

Aleksey A. Tryakin¹

Vyacheslav A. Chubenko³

Fedor V. Moiseenko³

Lyudmila A. Zagorskaya³

Mariya L. Stepanova³

Aleksandra V. Androsova⁴

Dmitriy A. Nosov⁵

Natal'ya V. Karpova⁵

Oleg I. Kit⁶

Lyubov Yu. Vladimirova⁶

Irina P. Popova⁶

Aleksandr V. Belonogov⁷

Dmitriy M. Ponomarenko⁸

Denis Yu. Yukal'chuk⁸

Valentina E. Shikina⁹

Natal'ya V. Ivanova¹⁰

Alfiya I. Khasanova¹¹

Artem D. Kruglov¹²

Irina Yu. Stradaeva¹³

Anastasiya S. Perepletova¹⁴

Viktoriya M. Filippova¹⁴

Natal'ya L. Buzova¹⁵

Olga V. Khavaneva¹⁵

Khedi S. Musaeva¹⁶

Alla Yu. Goryainova¹⁷

Olga V. Romanchuk¹⁸

Inga Sh. Tsepizhek¹⁹

Sergey A. Tyulyandin¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² Moscow Rehabilitation Center; 22 Akademika Pavlova St., Moscow, 121359, Russia

³ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); Lit.A, 68A Leningradskaya St., Saint Petersburg, 197758, Russia

⁴ City Clinical Oncology Center; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia

⁵ Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

⁶ Rostov Research Institute of Oncology; 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

⁷ Center for Targeted Therapy; 59, Bldg. 5, Talsinskaya St., Shchelkovo, 141109, Russia

⁸ Regional Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

⁹ Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency; 28 Orekhovyy Bul., Moscow, 115682, Russia

¹⁰ «Medical City» Multidisciplinary Clinical Medical Center; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen, 625041, Russia

¹¹ Tatarstan Regional Clinical Cancer Center; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia

¹² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

¹³ Moscow Regional Oncology Center; 6 Kuibysheva St., Balashikha, 143900, Russia

¹⁴ Regional Cancer Center; 57 Borisa Alekseeva St., Astrakhan, 414041, Russia

¹⁵ Chuvash Regional Clinical Cancer Center; 31 Gladkova St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic

¹⁶ Chechen Regional Clinical Cancer Center; 81 Leonova Str., Groznyy, 364029, Chechen Republic

¹⁷ Clinical Oncology Dispensary No.1; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

¹⁸ Oncology Dispensary No. 4; 7 Medikov St., Moscow, 115304, Russia

¹⁹ Buryat Clinical Republican Oncology Center; 32 Pirogova St., Ulan-Ude, 670047, Republic of Buryatia

Abstract

Introduction. The randomized MPACT study showed that nab-paclitaxel plus gemcitabine results in statistically significantly longer life expectancy. The objective of this retrospective study is to obtain relevant data on the efficacy of this combination in real clinical practice in Russia. **Materials and methods.** The study included patients with morphologically proven locally advanced or metastatic pancreatic cancer, with a general condition assessed on the ECOG scale between 0-2, which received gemcitabine and nab-paclitaxel. Immediate and long-term treatment outcomes were evaluated. **Results.** 142 patients, who received treatment from 2009 to 2019 in 17 centers from 11 regions of Russia, were included in the study. Assessment of the objective effect was made in 134 patients. Objective effects were detected in 34 (25.4%) cases. The median time-to-progression was 6.1 months (95% confidence interval (CI) 4.8-7.4), the median length of life was 14.2 months (95% CI 10.6-17.9). An elevated CA19-9 level is the only independent adverse prognostic factor for progression-free survival (RR = 8.0, 95% CI 1.4 -43.8, p = 0.02) according to Cox multivariate regression analysis. The number of previously conducted chemotherapy lines (p = 0.34), ECOG status (p = 0.70), age over 70 years (p = 0.45), serious comorbidity (p = 0.97) did not have a statistically significant effect on progression-free survival. **Findings.** The gemcitabine and nab-paclitaxel combination has a relatively higher efficacy in advanced pancreatic cancer. The immediate and long-term results of its use in real clinical practice in Russia are consistent with data obtained in the Western countries.

Keywords: pancreatic cancer, gemcitabine, nab-paclitaxel, chemotherapy

For citation: Pokataev I.A., Lyadova M.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Chubenko V.A., Moiseenko F.V., Zagorskaya L.A., Stepanova M.L., Androsova A.V., Nosov D.A., Karpova N.V., Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Belonogov A.V., Ponomarenko D.M., Yukalchuk D.Yu., Shikina V.E., Ivanova N.V., Khasanova A.I., Kruglov A.D., Stradaeva I.Yu., Perepletova A.S., Filippova V.M., Buzova N.L., Khavaneva O.V., Musaeva H.S., Goryainova A.Yu., Romanchuk O.V., Tsepizhek I.Sh., Tyulyandin S.A. Factors affecting the efficacy of the gemcitabine and nab-paclitaxel (paclitaxel + albumin) combination in the Russian patient population: results of a multicenter retrospective study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):74-82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-74-82.

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

ВВЕДЕНИЕ

В течение почти 14 лет гемцитабин в монорежиме являлся стандартом лечения местно-распространенного и метастатического рака поджелудочной железы [1]. В течение многих лет предпринимались многочисленные попытки улучшить результаты лечения пациентов за счет внедрения новых лекарственных препаратов. Практически все попытки оказались неудачными [2–10].

Результаты крупного многоцентрового проспективного рандомизированного исследования MPACT, опубликованного в 2013 г., продемонстрировали, что добавление к гемцитабину паб-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни и снижению относительного риска смерти на 23% [11]. В настоящее время комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела является одним из стандартов лечения метастатического рака поджелудочной железы.

В данном исследовании значительная когорта пациентов была представлена пациентами Восточной Европы, преимущественно России [12]. Проведенный поданализ результатов исследования с выделением только пациентов Восточной Европы показал, что польза от добавления к гемцитабину паб-паклитаксела у них существенно меньше [12]. Возможными причинами этого может быть более высокая токсичность комбинированной химиотерапии, приведшая к редукциям доз препаратов, менее благоприятное исходное состояние пациентов, которое не позволило добиться реализации эффекта несколько более токсичного течения или меньшая частота использования химиотерапии второй линии. Ранее мы провели анализ токсичности данной комбинации в этой выборке пациентов. Частота нежелательных явлений в нашем исследовании оказалась ниже, чем в исследовании MPACT [11]. Однако эффективность схемы паб-паклитаксела и гемцитабина в реальной клинической практике в российской популяции пациентов к настоящему времени не изучена. В связи с этим целью настоящего ретроспективного многоцентрового исследования явилось получение актуальных данных об эффективности данной комбинации в реальной клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и анализируемые параметры

Проведено ретроспективное многоцентровое нерандомизированное исследование, в рамках которого специалисты самостоятельно вносили результаты лечения пациентов в их лечебном учреждении в единую базу данных. Указывались демографические характеристики, сведения о распространенности опухолевого процесса, количестве ранее проведенных линий химиотерапии. Также детализировано назначение комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела: дозы препаратов, интервалы введения, детали выявленной токсичности, а также причины отсрочек лечения, редукции доз и отмены терапии. Фиксировалась непосредственная эффективность терапии, информация для оценки выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Первичной задачей исследования явилась оценка выживаемости без прогрессирования.

Вторичными задачами исследования явились:

- частота достижения объективного эффекта по критериям RECIST 1.1 для пациентов, которым проводилась оценка эффекта с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии,
- общая выживаемость,
- влияние клиничко-морфологических факторов и факторов, ассоциированных с лечением, на выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, достижение объективного эффекта.

Популяция больных

В исследование включались пациенты со следующими характеристиками:

- морфологически доказанным раком поджелудочной железы,
- местно-распространенным или метастатическим процессом,
- общим состоянием по шкале ECOG 0–2,
- первичным процессом или прогрессированием опухолевого процесса после ранее проведенного лечения.

В исследование не включались пациенты со следующими характеристиками:

- неэпителиальными или морфологически не подтвержденными опухолями поджелудочной железы, а также метастазами других опухолей в поджелудочную железу,
- исходным отклонением в режиме использования комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела (например, использование крайне неадекватных доз препаратов, интервалов (курсовая доза гемцитабина или паб-паклитаксела менее 50% от оптимальной) или применение монокимиотерапии гемцитабином или паб-паклитакселом с начала терапии),
- пациенты должны были получить, по крайней мере, одно введение исследуемой терапии.

Статистический анализ

Описательная статистика включала расчет долей для номинальных переменных, а также расчет медианы с минимальным и максимальным значениями для количественных переменных.

Длительность объективного эффекта рассчитана только для пациентов, достигших эффекта, как разница между датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования и датой регистрации объективного эффекта. Выживаемость без прогрессирования определялась как разница между датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования и датой начала химиотерапии исследуемым режимом или смертью от любой причины при отсутствии даты прогрессирования. Продолжительность жизни рассчитывалась как разница между датой смерти или датой последнего контакта с пациентом и датой начала химиотерапии исследуемым режимом.

Для анализа влияния признаков на частоту объективных эффектов использована логистическая регрессия,

для которой в качестве зависимой переменной использовался факт наличия объективного эффекта, а в качестве ковариатов использовались пол, возраст, сопутствующая патология, данные о распространенности заболевания, а также данные о ранее проведенной химиотерапии и доз используемых препаратов.

Для анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования использован регрессионный анализ Кокса, для которого в качестве зависимой переменной использовалось время без прогрессирования, а в качестве ковариатов использовались те же переменные, что и в логической регрессии для частоты объективных эффектов.

В качестве потенциальных предикторов эффективности не запланировано использование факторов, которые не известны на дату начала первого курса химиотерапии (например, число курсов химиотерапии гемцитабином и пab-паклитакселом, редукции препаратов, выполненные в период лечения). Результаты регрессионных анализов представлены с указанием переменных $expV$ (отношение рисков, ОР), характеризующих, насколько повышается вероятность события (например, вероятность прогрессирования) при наличии анализируемого фактора риска, а также 95% доверительных интервалов (ДИ) для $expV$ и значения p .

Статистический анализ данных проведен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 20. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая гипотеза предполагала, что медиана времени без прогрессирования на комбинации пab-паклитаксела и гемцитабина составит 6 месяцев в сравнении с историческим контролем – 3,7 месяцев [1], что при $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,2$ определяет необходимость включения в анализ не менее 132 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 г. в 17 центрах из 11 регионов России. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Характеристика включенных пациентов показывает, что химиотерапия данными препаратами назначается в том числе при состоянии пациента по шкале ECOG 2 (16% пациентов), при проведении ранее одной (30%) или двух и более линий химиотерапии (10%), а также при серьезной сопутствующей патологии.

Эффективность химиотерапии

Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективные эффекты выявлены в 34 (25,4%) случаях. В 56 случаях (41,8%) отмечена стабилизация опухолевого процесса, в 44 случаях (32,8%) выявлено прогрессирование болезни. В 8 случаях (5,6%) эффект лечения не был оценен. При анализе только пациентов, ранее не получавших химиотерапию ($n = 80$), объективные эффекты выявлены в 23 случаях (27,1%).

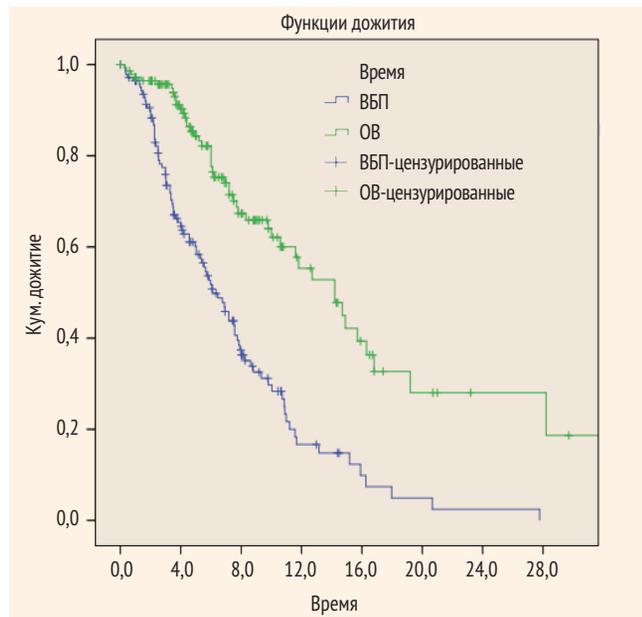
● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of patients

Фактор	п	%	
Возраст, медиана (мин. – макс.)	63 (31–88)		
Женский пол	63	44,4	
Стадия Т	1–2	21	14,8
	3–4	119	83,8
	Нет данных	2	1,4
Стадия N	0	69	48,6
	1–2	70	49,3
	Нет данных	3	2,1
Стадия M	0	24	16,9
	1	118	83,1
Метастазы в печени	84	59,2	
Метастазы в легких	18	12,7	
Метастазы по брюшине	19	13,3	
Асцит/плеврит	8	5,6	
Метастазы в забрюшинных л/узлах	23	16,2	
Метастазы в шейно-надключичных л/узлах	1	0,7	
Метастазы в селезенке	1	0,7	
Метастазы в костях	5	3,5	
Уровень Ca ¹⁹⁻⁹ , Ед/мл, медиана (мин. – макс.)	663 (2–1 371 800)		
Число органов, пораженных метастазами, медиана (мин. – макс.)	1 (0–5)		
ECOG-статус	0	26	18,3
	1	92	64,8
	2	23	16,2
	Нет данных	1	0,7
Количество предшествующих линий терапии	Не было	85	59,9
	1 линия	42	29,6
	≥2 линий	14	9,9
	Нет данных	1	0,7
Клинически значимая сопутствующая патология	87	61,3	
Ишемическая болезнь сердца	37	26,1	
Артериальная гипертензия	39	27,5	
Хроническая сердечная недостаточность	17	12,0	
Фибрилляция предсердий	5	3,5	
Сахарный диабет	38	26,8	
Болезни желудочно-кишечного тракта	26	18,3	
Болезни мочеполовой системы	4	2,8	
Болезни дыхательной системы	7	4,9	
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА	4	2,8	

При медиане длительности наблюдения 5,5 мес. медиана продолжительности объективного эффекта составила 16 недель (3–55 недель), медиана времени без прогрессирования – 6,1 мес. (95% ДИ 4,8–7,4), а медиана продолжительности жизни – 14,2 мес. (95% ДИ 10,6–17,9, *рис. 1*).

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) пациентов
- **Figure 1.** Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients



Прогностические факторы эффективности комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела

Для определения риска прогрессирования пациентов на фоне терапии гемцитабином и пав-паклитакселом выполнена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса (*табл. 2*). Кроме того, для определения факторов, влияющих на частоту объективных эффектов, проведена серия логистических регрессионных анализов (*табл. 2*).

Однофакторные регрессионные анализы Кокса выявили, что число органов, пораженных метастазами, метастазы в регионарных лимфоузлах, наличие метастазов в печени, а также повышение уровня СА19-9 выше 59 х ВГН являются неблагоприятными факторами риска раннего прогрессирования. Дальнейшее изучение этих факторов в многофакторном регрессионном анализе (*табл. 3*) показало, что единственным фактором, независимо значимо влияющим на выживаемость без прогрессирования, оказался высокий уровень СА 19-9.

Отдельно проведен анализ выживаемости без прогрессирования в зависимости от числа ранее проведенных линий химиотерапии (*рис. 2*). Медиана времени без прогрессирования составила 6,9; 4,0 и 6,9 месяца для подгруппы пациентов, получивших ранее 0, 1 или 2 и более линии химиотерапии соответственно ($p = 0,33$).

Анализ выживаемости без прогрессирования, в зависимости от ECOG-статуса (*рис. 3*), показал, что общее состояние пациента на момент начала лечения, оцененное по

шкале ECOG (от 0 до 2), не влияет на эффективность химиотерапии гемцитабином и пав-паклитакселом: медиана времени без прогрессирования составила 7,8; 6,5 и 4,1 месяца для статуса ECOG 0, 1 и 2 соответственно ($p = 0,91$).

ОБСУЖДЕНИЕ

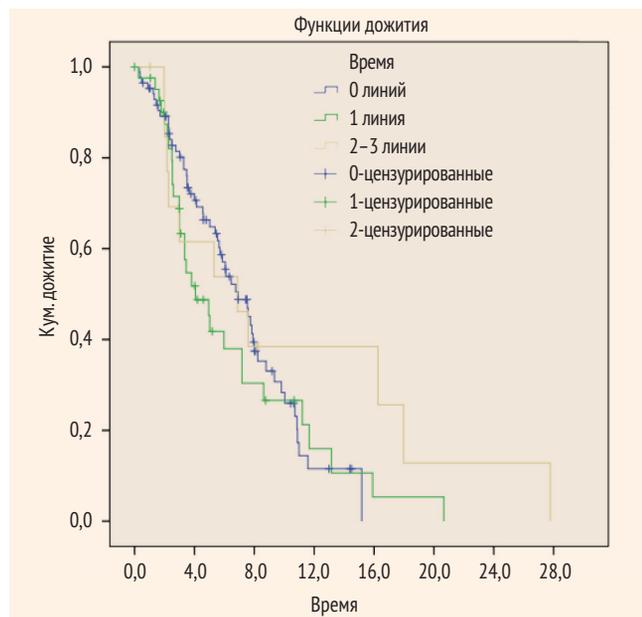
В настоящее время комбинация гемцитабина и пав-паклитаксела рекомендована для клинического применения при метастатическом раке поджелудочной железы на основании исследования MPACT [11], в котором доказано

- **Таблица 2.** Результаты однофакторных регрессионных анализов, изучающих влияние клинических признаков на время без прогрессирования и частоту объективных эффектов
- **Table 2.** Results of one-way regression analyses studying the effect of clinical signs on progression-free time and the frequency of objective effects

Фактор	ВБП			ОЭ		
	ОР	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
Возраст старше 70 лет	0,8	0,5–1,4	0,45	0,8	0,3–2,1	0,67
Женский пол	1,1	0,7–1,6	0,78	1,3	0,6–2,9	0,50
Индекс Т						
• 1–2	–		0,97			0,72
• 3	1,1	0,6–1,9	0,87	0,9	0,3–2,6	0,81
• 4	1,1	0,6–2,1	0,80	0,6	0,2–2,1	0,47
Индекс N	1,6	1,1–2,3	0,01	0,5	0,3–1,2	0,12
Статус по шкале ECOG	1,1	0,6–1,9	0,70	0,5	0,1–1,7	0,23
Количество предшествующих линий терапии						
• 0			0,34			0,49
• 1	1,2	0,8–1,9	0,39	0,7	0,3–1,8	0,51
• 2 или более	0,7	0,3–1,5	0,36	0,4	0,1–2,0	0,27
Метастазы в печени	2,3	1,5–3,7	<0,01	0,6	0,3–1,3	0,22
Метастазы в легких	0,9	0,5–1,7	0,78	0,8	0,3–2,7	0,74
Метастазы по брюшине	0,9	0,5–1,7	0,84	2,5	0,9–6,8	0,08
Асцит или плеврит	0,4	0,2–1,2	0,10	1,0	0,2–5,1	0,98
Метастазы в забрюшинных лимфоузлах	1,2	0,7–2,0	0,57	0,3	0,1–1,1	0,07
Число органов с метастазами						
• 0			0,06			0,10
• 1	2,4	1,1–5,1	0,02	1,2	0,4–3,8	0,73
• 2 или более	2,4	1,1–5,3	0,02	0,4	0,1–1,6	0,19
СА19-9 выше 59 х ВГН	3,6	1,0–13	0,04	0,8	0,1–6,0	0,86
Редукция доз препаратов до начала лечения	0,9	0,5–1,7	0,85	0,5	0,1–1,8	0,28
Сопутствующая патология	1,0	0,7–1,5	0,97	0,7	0,3–1,5	0,35
Исходная редукция доз препаратов	0,9	0,5–1,7	0,85	0,5	0,1–1,8	0,28

Примечание. ОШ – отношение шансов, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ВГН – верхняя граница нормы.

- **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от числа линий ранее проведенной химиотерапии
- **Figure 2.** Progression-free survival depending on the number of previously received chemotherapy lines



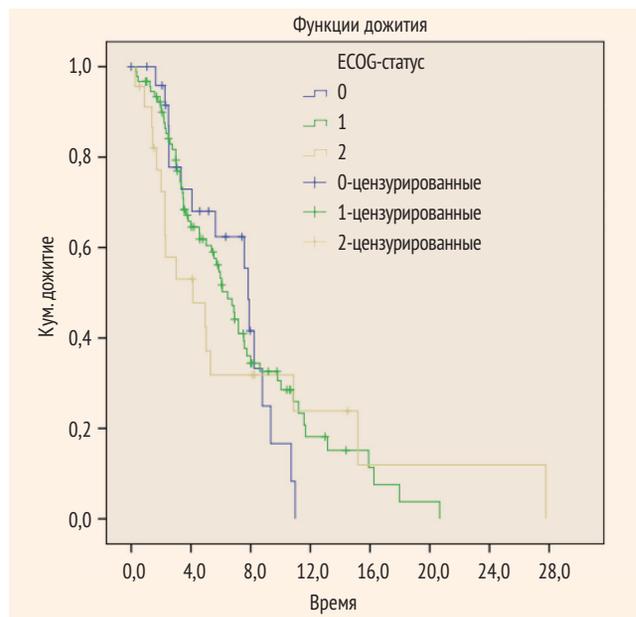
преимущество данной комбинации перед монохимиотерапией гемцитабином как по частоте объективных эффектов, так и по времени без прогрессирования и общей продолжительности жизни. Медиана времени без прогрессирования составила 3,7 и 5,5 месяца для монотерапии гемцитабином и комбинации пab-паклитаксела с гемцитабином соответственно ($OR = 0,69$, $p < 0,001$). Медиана продолжительности жизни увеличивалась с 6,7 до 8,5 месяца ($OR = 0,72$, $p < 0,001$) при добавлении пab-паклитаксела к гемцитабину.

В данном исследовании 126 пациентов были из стран Восточной Европы, включая 100 пациентов (12%) из России. При отдельном анализе пациентов из Восточной Европы оказалось, что их медиана продолжительности жизни составила 7,7 и 5,9 месяца для комбинации и монотерапии соответственно ($OR = 0,84$). Медиана времени без прогрессирования в восточноевропейской популяции составила 5,3 и 3,8 месяца для комбинации и монотерапии соответственно ($OR = 0,84$) [12].

Для сравнения: в Северной Америке продолжительность жизни составила 8,7 и 6,8 месяца ($OR = 0,68$), а медиана времени без прогрессирования – 5,6 и 3,7 месяца ($OR = 0,64$) для комбинации и монотерапии соответственно [12]. Таким образом, выживаемость пациентов из Восточной Европы была меньше, чем в других регионах, вне зависимости от режима терапии. Авторы исследования не проводили дополнительные анализы, которые могли бы объяснить причину более худших результатов лечения пациентов из Восточной Европы.

Настоящее исследование – это отображение реальной клинической практики в разных регионах России. Как было отмечено ранее, химиотерапия данными препаратами была назначена в том числе при состоянии пациента по шкале ECOG 2, при проведении ранее одной

- **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от ECOG-статуса
- **Figure 3.** Progression-free survival based on ECOG status



или двух и более линий химиотерапии, а также при серьезной сопутствующей патологии.

Эффективность комбинации гемцитабина и пab-паклитаксела соответствовала ожидаемой. Частота объективных эффектов составила 25%, что полностью соответствует опубликованным данным. В исследовании МРАСТ частота объективных эффектов составила 23% по оценке независимого рентгенолога и 29% по оценке врача [11]. Медиана времени без прогрессирования в нашем исследовании составила 6,1 месяца и была больше, чем в исследовании МРАСТ в целом (5,5 месяца) и в когорте пациентов из Северной Америки (5,6 месяца), в которой продемонстрированы наилучшие результаты лечения среди всех когорт исследования МРАСТ [12].

- **Таблица 3.** Результаты многофакторного регрессионного анализа, изучающего влияние клинических признаков на время без прогрессирования

● **Table 3.** Results of a multivariate regression analysis studying the effect of clinical signs on progression-free time

Фактор	ВБП		
	ОР	95% ДИ	р
Индекс N	2,8	0,6–13,4	0,21
Метастазы в печени	0,2	0,03–2,0	0,18
Число органов с метастазами			
• 0			0,26
• 1	5,7	0,6–57,2	0,14
• 2 или более	3,0	0,3–33,3	0,37
СА19-9 выше 59xВГН	8,0	1,4–43,8	0,02

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ВГН – верхняя граница нормы.

Регрессионный анализ не выявил факторы, которые бы коррелировали с большей или меньшей частотой объективных эффектов. Однако однофакторные регрессионные анализы Кокса выявили, что число органов, пораженных метастазами, метастазы в регионарных лимфоузлах, наличие метастазов в печени, а также повышение СА19-9 выше 59xВГН являются неблагоприятными факторами риска раннего прогрессирования по данным однофакторных регрессионных анализов Кокса. Многофакторный регрессионный анализ показал, что повышенный уровень СА19-9 является единственным независимым неблагоприятным прогностическим фактором в отношении выживаемости без прогрессирования (ОР = 8,0, 95% ДИ 1,4–43,8, $p = 0,02$).

Неожиданностью оказалось отсутствие влияния на время без прогрессирования числа ранее проведенных линий химиотерапии в отношении выживаемости без прогрессирования ($p = 0,34$). Возможной причиной схожих результатов является включение пациентов, получавших (нео)адьювантную химиотерапию по поводу резецированного рака поджелудочной железы, которые обладают более благоприятным прогнозом [13], а также более индолентным течением опухолевого процесса, что позволило назначить им комбинированный режим во второй или третьей линии терапии.

Наличие асцит/плеврита ($p = 0,10$) в однофакторном анализе не влияло на эффективность терапии гемцитабином и пав-паклитакселом ($p = 0,10$). Исходное снижение доз препаратов также не повлияло на эффективность химиотерапии по данным однофакторного регрессион-

ного анализа. Это соотносится с данными исследования МРАСТ, где редукция доз препаратов в процессе лечения не ухудшила результаты лечения [14]. Однако эти данные не указывают на возможность использования сниженных доз гемцитабина и пав-паклитаксела в клинической практике, поскольку и в нашем исследовании, и в исследовании МРАСТ специалисты редуцировали дозы при наличии клинических показаний к редукции.

Недостатком данного исследования является его ретроспективный характер, отсутствие стандартизированной методики оценки объективного ответа. Мы не включали в исследование пациентов со значимым несоблюдением дозовой интенсивности, что было сделано с целью исключения ситуаций с нерегулярным лекарственным обеспечением. Тем не менее мы допускаем, что это могло явиться и фактором селекции прогностически более благоприятной группы пациентов с лучшей переносимостью терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о лечении пациентов нерезектабельным раком поджелудочной железы в реальной клинической практике в России указывают на сравнительно высокую эффективность комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела как в первой, так и в последующих линиях терапии.



Поступила / Received 07.09.2019
Отрецензирована / Review 29.09.2019
Принята в печать / Accepted 04.10.2019

Список литературы / References

- Burris H.A., Moore M.J., Andersen J., Green M.R., Rothenberg M.L., Modiano M.R., Cripps M.C., Portenoy R.K., Storniolo A.M., Tarassoff P. et al. Improvements in Survival and Clinical Benefit with Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients with Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial. *JCO*. 1997;15(6):2403–2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
- Berlin J.D., Catalano P., Thomas J.P., Kugler J.W., Haller D.G., Benson A.B. Phase III Study of Gemcitabine in Combination With Fluorouracil Versus Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *JCO*. 2002;20(15):3270–3275. doi: 10.1200/JCO.2002.11.149.
- Rocha Lima C.M., Green M.R., Rotche R., Miller W.H., Jeffrey G.M., Cisar L.A., Morganti A., Orlando N., Gruia G., Miller L.L. Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate. *JCO*. 2004;22(18):3776–3783. doi: 10.1200/JCO.2004.12.082.
- Oettle H., Richards D., Ramanathan R.K., van Laethem J.L., Peeters M., Fuchs M., Zimmermann A., John W., Von Hoff D., Arning M. et al. A Phase III Trial of Pemetrexed plus Gemcitabine versus Gemcitabine in Patients with Unresectable or Metastatic Pancreatic Cancer. *Annals of Oncology*. 2005;16(10):1639–1645. doi: 10.1093/annonc/mdl309.
- Louvet C., Labianca R., Hammel P., Lledo G., Zampino M.G., André T., Zaniboni A., Ducreux M., Aitini E., Taieb J. et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *JCO*. 2005;23(15):3509–3516. doi: 10.1200/JCO.2005.06.023.
- Heinemann V., Quitzsch D., Gieseler F., Gonnermann M., Schönökäs H., Rost A., Neuhaus H., Haag C., Clemens M., Heinrich B. et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer. *JCO*. 2006;24(24):3946–3952. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1490.
- Herrmann R., Bodoky G., Ruhstaller T., Glimelius B., Bajetta E., Schüller J., Saletti P., Bauer J., Figer A., Pestalozzi B. et al. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *JCO*. 2007;25(16):2212–2217. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0886.
- Poplin E., Feng Y., Berlin J., Rothenberg M.L., Hochster H., Mitchell E., Alberts S., O'Dwyer P., Haller D., Catalano P. et al. Phase III, Randomized Study of Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Gemcitabine (Fixed-Dose Rate Infusion) Compared With Gemcitabine (30-Minute Infusion) in Patients With Pancreatic Carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JCO*. 2009;27(23):3778–3785. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9007.
- Cunningham D., Chau I., Stocken D.D., Valle J.W., Smith D., Steward W., Harper P.G., Dunn J., Tudur-Smith C., West J. et al. Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *JCO*. 2009;27(33):5513–5518. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2446.
- Colucci G., Labianca R., Di Costanzo F., Gebbia V., Carteni G., Massidda B., Dapretto E., Manzione L., Piazza E., Sannicolò M. et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Single-Agent Gemcitabine As First-Line Treatment of Patients With Advanced Pancreatic Cancer: The GIP-1 Study. *JCO*. 2010;28(10):1645–1651. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4435.
- Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M., Seay T., Tjuland S.A., Ma W.W., Saleh M.N. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- Tabernero J., Chiorean E.G., Infante J.R., Hingorani S.R., Ganju V., Weekes C., Scheithauer W., Ramanathan R.K., Goldstein D., Penenberg D.N. et al. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *The Oncologist*. 2015;20(2):143–150. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0394.
- Giordano G., Milella M., Lo Re G., Di Marco M., Melisi D., Passardi A., Febbraro A., Iop A., Vaccaro V., Foltran L. et al. Nab-Paclitaxel (Nab-P) and Gemcitabine (G) First-Line Chemotherapy (CT) in Patients (Pts) with Metastatic Pancreatic Cancer (MPC) Who Relapsed after Adjuvant Treatment (ADJ T): A «REAL LIFE» Study. *JCO*. 2017;35(4):396–396. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.396.
- Scheithauer W., Ramanathan R.K., Moore M., Macarulla T., Goldstein D., Hammel P., Kunzmann V., Liu H., McGovern D., Romano A. et al. Dose Modification and Efficacy of Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine vs. Gemcitabine for Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: Phase III MPACT Trial. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;7(3).

Информация об авторах:

Покатаев Илья Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: ipokataev@gmail.com

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая отделением онкологии, Общество с ограниченной ответственностью «Московский центр восстановительного лечения»; 121359, Россия, Москва ул. Академика Павлова, д. 22

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-5615-7806; e-mail: fedianinmu@mail.ru

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID 0000-0003-2245-214X; e-mail: atryakin@gmail.ru

Чубенко Вячеслав Андреевич, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; e-mail: vchubenko@me.com

Моисеенко Федор Владимирович, д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапией) отделением биотерапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Загорская Людмила Анатольевна, врач-онколог отделения химиотерапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; e-mail: l.zagorskaya@mail.ru

Степанова Мария Леонидовна, врач-онколог, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А

Андросова Александра Валерьевна, врач-онколог 11-го химиотерапевтического отделения, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор РАН, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; ORCID: 0000-0001-8415-5197

Карпова Наталья Валерьевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Кит Олег Иванович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, гендиректор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-3061-6108

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: lubovurievna@gmail.com

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., врач-химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Белоногов Александр Владимирович, к.м.н., ООО «Центр таргетной терапии»; 141109, Россия, Щелково ул. Талсинская, д. 59, стр. 5; e-mail: onkolog1@yandex.ru

Пономаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением №1 противоопухолевой лекарственной терапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

Юкальчук Денис Юрьевич, врач-онколог высшей квалификационной категории, отделение №1 – противоопухолевой лекарственной терапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; e-mail: dyuyu558@mail.ru

Шикина Валентина Евгеньевна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: shik-val@mail.ru

Иванова Наталья Владимировна, руководитель медицинской и хирургической службы, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

Хасанова Альфия Ирекловна, к.м.н., заведующая дневным стационаром №1, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Приволжский филиал; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; e-mail: haalfy@gmail.com

Круглов Артем Дмитриевич, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Страдаева Ирина Юрьевна, заведующая химиотерапевтическим отделением, Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, г.о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

Переплетова Анастасия Сергеевна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение Астраханской области «Областной онкологический диспансер»; 414041, Россия, Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57; e-mail: perepletova.a@mail.ru

Филлипова Виктория Михайловна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение Астраханской области «Областной онкологический диспансер»; 414041, Россия, Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57; e-mail: vd.filippova@yandex.ru

Бузова Наталья Леонидовна, врач-онколог, автономное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; 428020, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31

Хаванева Ольга Валерьевна, врач-онколог, автономное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; 428020, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31

Мусаева Хеди Салмановна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение «Республиканский онкологический диспансер»; 364029, Чеченская Республика, Грозный, ул. Леонова, д. 81

Горяинова Алла Юрьевна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1»; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

Романчук Ольга Викторовна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Онкологический диспансер №4» Департамента здравоохранения города Москвы; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

Теспижек Инга Шаболовна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бурятский клинический республиканский онкологический диспансер»; 670047, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Пирогова, д. 32; e-mail: tespizheki@bk.ru
Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-9807-2229

Information about the authors:

Il'ya A. Pokataev, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe шоссе, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: ipokataev@gmail.com

Marina A. Lyadova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Oncology Department, Limited Liability Company «Moscow Rehabilitation Center»; 22 Akademika Pavlova St., Moscow, 121359, Russia

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe шоссе, Moscow, 115478, Russia; e-mail: fedyaninmu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5615-7806

Aleksey A. Tryakin, Dr. of Sci. (Med.), Principal Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe шоссе, Moscow, 115478, Russia; e-mail: atryakin@gmail.ru, ORCID 0000-0003-2245-214X

Vyacheslav F. Chubenko, Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: vchubenko@me.com

Fedor V. Moiseenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of Oncological Chemotherapeutic (Antitumor Drug Therapy) Department of Biotherapy, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Lyudmila A. Zagorskaya, Oncologist, Chemotherapy Department, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: l.zagorskaya@mail.ru

Mariya L. Stepanova, Oncologist, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia A

Aleksandra V. Androsova, Oncologist, Chemotherapy Department No. 11, Saint Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center»; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia

Dmitriy A. Nosov, Dr. of Sci. (Med.), Prof. of RAS, Head of Oncological Department of Anticancer Drug Therapy (with Day Hospital), Federal State Budget Institution Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Natal'ya V. Karpova, Federal State Budget Institution «Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation»; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Oleg I. Kit, corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director, Federal State Budget Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budget Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: lyubovuriyevna@gmail.com

Irina L. Popova, Cand. of Sci. (Med.), Chemotherapist, Department of Cancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budget Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tel.: 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

Aleksandr V. Belonogov, Cand. of Sci. (Med.), Center for Targeted Therapy LLC; 59, Bldg. 5, Talsinskaya St., Shchelkovo, 141109, Russia; e-mail: onkolog1@yandex.ru

Dmitriy M. Ponomarenko, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Highest Qualification Grade, Head of Department of Cancer Drug Therapy No. 1, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

Denis Yu. Yukalchuk, Oncologist of the Highest Qualification Grade, Department of Cancer Drug Therapy No. 1, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; e-mail: dyuyu558@mail.ru

Valentina E. Shikina, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Department of Cancer Drug Therapy, Federal State Budget Institution «Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency»; 28 Orekhovyy Bul., Moscow, 115682, Russia shik-val@mail.ru

Natal'ya V. Ivanova, Head of Medical and Surgical Services, State Autonomous Healthcare Institution of Tyumen Region «Medical City» Multidisciplinary Clinical Medical Center»; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen, 625041, Russia

Alfiya I. Khasanova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Day Hospital No. 1, State Autonomous Healthcare Institution «Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan»; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia Senior Researcher, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Privolzhsky Branch; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; e-mail: haalffy@gmail.com

Artem D. Kruglov, Oncologist, State Budget Healthcare Institution of Moscow «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

Irina Yu. Stradaeva, Head of Chemotherapy Department, 13 Moscow Regional Oncology Center; 6 Kuibysheva St., Balashikha Urban District, 143900, Russia

Anastasiya S. Perepletova, Oncologist, State Budget Institution of Astrakhan Region «Regional Cancer Center»; 57 Borisa Alekseeva St., Astrakhan, 414041, Russia; e-mail: perepletova.a@mail.ru

Viktoriya M. Filippova, Oncologist, State Budget Institution of Astrakhan Region «Regional Cancer Center»; 57 Borisa Alekseeva St., Astrakhan, 414041, Russia; e-mail: vd.filippova@yandex.ru

Natal'ya L. Buzova, Oncologist, Autonomous Institution «Chuvash Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 31 Gladkova St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic

Olga V. Khavaneva, Oncologist, Autonomous Institution «Chuvash Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 31 Gladkova St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic

Khedi S. Musaeva, Oncologist, State Budget Institution «Chechen Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 81 Leonova Str., Groznyy, 364029, Chechen Republic

Alla Yu. Goryanova, Oncologist, State Budget Healthcare Institution «Clinical Oncology Dispensary No.1; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

Olga V. Romanchuk, State Budget Healthcare Institution of Moscow «Oncology Dispensary No. 4 of Moscow Healthcare Department»; 7 Medikov St., Moscow, 115304, Russia

Inga Sh. Tespizhek, Oncologist, State Budget Healthcare Institution «Buryat Clinical Republican Oncology Center»; 32 Pirogova St., Ulan-Ude, 670047, Republic of Buryatia; e-mail: tespizheki@bk.ru

Sergey A. Tyulyandin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe шоссе, Moscow, 115478, Russia