

# Клинический пример длительного контроля диссеминированного перстневидноклеточного рака желудка на фоне химиотерапии второй линии лечения в комбинации с бевацизумабом

**Т.А. Титова** , ORCID 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

**Н.С. Бесова**, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

**Е.В. Артамонова**, ORCID 0000-0002-8936-3590, e-mail: artamonovaE@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Резюме

Стандартом лечения второй линии диссеминированного рака желудка является паллиативная химиотерапия паклитаксолом в комбинации с рамцириумабом. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором роста кровеносных сосудов, его связь с соответствующими рецепторами VEGFR1/2 приводит к активации неоангиогенеза. У больных диссеминированным раком желудка, уровень VEGF-A rs25648, оказывает отрицательное влияние как на выживаемость без прогрессирования болезни, так и на общую выживаемость. Противоопухолевая активность ингибиторов неоангиогенеза во второй линии лечения может быть связана с более высокой концентрацией VEGF-A, уровень которого, в свою очередь, коррелирует с объемом опухолевой ткани. В небольшом исследовании второй фазы добавление бевацизумаба к доцетакселу во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка позволило достичь контроля роста опухоли у 48% больных. Метаанализ 7 исследований (n = 905) показал, что применение двухкомпонентных режимов на основе иринотекана во второй линии в сравнении с монотерапией иринотеканом позволяет значительно увеличить выживаемость без прогрессирования. Иллюстрацией подобного подхода является данное клиническое наблюдение. Больной перстневидноклеточным диссеминированным раком желудка после быстрого прогрессирования на фоне первой линии химиотерапии доцетаксолом, оксалиплатином и 5-фторурацилом была назначена химиотерапия второй линии в комбинации с бевацизумабом. Именно вторая линия лечения позволила добиться длительного контроля заболевания, равного 18 мес., при продолжительности жизни, равной 30 мес. При анализе клинического случая проведено обоснование тактики лечения больной, выбора двухкомпонентного режима химиотерапии и применения бевацизумаба.

**Ключевые слова:** рак желудка, бевацизумаб, вторая линия терапии

**Для цитирования:** Титова Т.А., Бесова Н.С., Артамонова Е.В. Клинический пример длительного контроля диссеминированного перстневидноклеточного рака желудка на фоне химиотерапии второй линии лечения в комбинации с бевацизумабом. *Медицинский совет*. 2019;(19):138-143. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-138-143.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical example of long-term control of disseminated signet-ring cell carcinoma of the stomach against the background of chemotherapy of the second line of treatment in combination with bevacizumab

**Tat'yana A. Titova** , ORCID 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

**Nataliya S. Besova**, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

**Elena V. Artamonova**, ORCID 0000-0002-8936-3590, e-mail: artamonovaE@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia

## Abstract

The standard of treatment of the second line of disseminated stomach cancer is palliative chemotherapy with paclitaxel in combination with ramucirumab. Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) is a key regulator of blood vessel growth and its connection to the corresponding receptors of VEGFR1/2 leads to the activation of neoangiogenesis. In patients with disseminated stomach cancer, the level of VEGF-A rs25648 has a negative impact on both survival without progression of the disease and on overall survival. The antitumor activity of neoangiogenesis inhibitors in the second line of treatment may be related to a higher concentration of VEGF-A, the level of which, in turn, correlates with the volume of tumor tissue. In a small study of the second phase, the addition of bevacizumab to docetaxel in the second line of treatment of patients with dis-

seminated stomach cancer allowed to achieve tumor growth control in 48% of patients. Meta-analysis of 7 studies (n = 905) showed that the use of two-component modes based on irinotecan in the second line in comparison with irinotecan monotherapy allows to increase significantly the survival rate without progression. This clinical observation illustrates this approach. Patients with signet-ring cell disseminated stomach cancer after rapid progression on the background of the first line of chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and 5-fluorouracil were prescribed chemotherapy of the second line in combination with bevacizumab. It is the second line of treatment that allowed to achieve long-term control of the disease, equal to 18 months, with a life expectancy of 30 months. When analyzing a clinical case, the justification of the patient's treatment tactics, the choice of two-component mode of chemotherapy and the use of bevacizumab was carried out.

**Keywords:** stomach cancer, bevacizumab, second line of therapy

**For citation:** Titova T.A., Besova N.S., Artamonova E.V. Clinical example of long-term control of disseminated signet-ring cell carcinoma of the stomach against the background of chemotherapy of the second line of treatment in combination with bevacizumab. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):138-143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-138-143.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. в мире зарегистрировано 1 033 701 случай рака желудка (РЖ) и 782 685 случаев смерти от этого заболевания [1]. При первичном обращении диссеминированный РЖ (ДРЖ) в США выявляется в 33% случаев, в России – в 40,9% [2]. Результаты системной химиотерапии ДРЖ остаются скромными, частота достижения объективного ответа не превышает 50%, эффект лечения нестойкий, болезнь быстро прогрессирует, у пациентов ухудшается качество жизни и общее состояние, смерть наступает в среднем через 7–12 месяцев от начала терапии.

Опухолевым клеткам, как и нормальным тканям, для жизни необходимы питательные вещества и кислород, поэтому ингибированию неоангиогенеза в опухолевой ткани в настоящее время уделяется пристальное внимание. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором роста кровеносных сосудов, его связь с соответствующими рецепторами VEGFR1/2 приводит к активации неоангиогенеза [3].

Опубликованный метаанализ и систематический обзор 44 исследований (n = 4,794) показал, что высокий уровень в плазме крови VEGF негативно влияет на общую выживаемость (ОВ) больных операбельным РЖ [ОШ = 4,22 95% ДИ 2,47–7,18] [4]. Scartozzi с соавт. также продемонстрировали, что у больных ДРЖ уровень VEGF-A rs25648 оказывает отрицательное влияние как на выживаемость без прогрессирования (ВБП) болезни [ОШ = 1,65 95% ДИ: 1,12–2,78], так и на общую выживаемость (ОВ) больных [ОШ 1,58, 95% ДИ: 1,17–2,65] [5].

Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью VEGF-A. Бевацизумаб связывается с растворенным в плазме крови VEGF-A и блокирует его взаимодействие с рецепторами VEGFR1/2.

Yalei Lv с соавт. в исследовании на моделях перевиваемых опухолей с использованием клеточной линии РЖ показали, что комбинация бевацизумаба с химиотерапией подавляет скорость роста опухолевых клеток на 40,95% , а только одна цитостатическая терапия – всего на 19,84% [6].

Несмотря на многообещающие результаты предклинических исследований, добавление ингибиторов неоангиогенеза (бевацизумаба, рамуцирумаба) к химиотерапии первой линии при ДРЖ, по данным рандомизированных клинических исследований, формально не приводит к значимому увеличению ОВ в общей группе больных ДРЖ [7–9]. Однако при анализе исследования AVAGAST было показано, что у пациентов не из стран Азии и с высоким уровнем VEGF-A в плазме крови добавление бевацизумаба к химиотерапии позволяет значимо увеличить ОВ и снизить риск смерти на 28% [ОШ = 0,72; 95% ДИ 0,57–0,93] [10].

В отличие от первой линии лечения, во второй и последующих линиях терапии такие ингибиторы неоангиогенеза, как апатиниб и рамуцирумаб, демонстрируют противоопухолевую эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. Возможной причиной является отличный от бевацизумаба механизм действия: оба препарата ингибируют не VEGF, а ключевой рецептор ангиогенеза VEGFR2. Вместе с тем противоопухолевая активность ингибиторов неоангиогенеза во второй линии лечения может быть связана с более высокой концентрацией VEGF-A, уровень которого, в свою очередь, коррелирует с объемом опухолевой ткани [11–13].

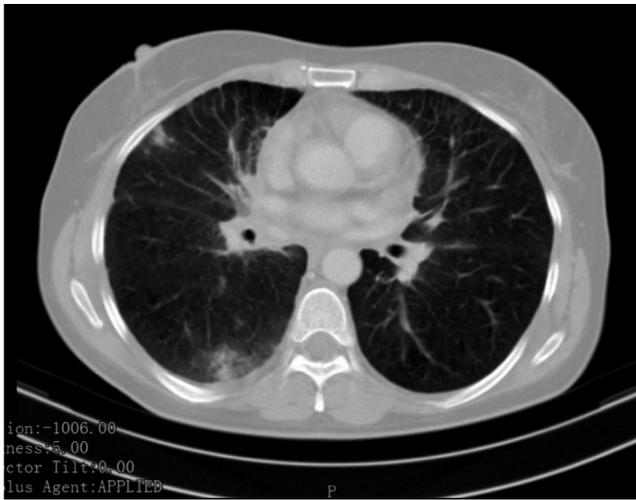
К сожалению, ни одного опубликованного рандомизированного исследования по изучению бевацизумаба во второй линии терапии у пациентов ДРЖ нет. В небольшом исследовании II фазы добавление бевацизумаба к доцетакселу во второй линии лечения больных ДРЖ позволило достичь контроля роста опухоли у 48% больных [14].

Целесообразность использования двухкомпонентных режимов химиотерапии во второй линии обсуждается. В 2018 г. метаанализ 7 исследований (n = 905) показал, что применение двухкомпонентных режимов на основе иринотекана во второй линии в сравнении с монотерапией иринотеканом позволяет значимо увеличить ВБП [ОШ = 0,81, 95% ДИ: 0,69–0,96], однако к увеличению ОВ это не приводит [ОШ = 0,94, 95% ДИ: 0,80–1,11] [15].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В декабре 2016 г. пациентка П. 47 лет госпитализирована в хирургический стационар по месту жительства с клиникой желудочно-кишечного кровотечения. При экстренной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) был выявлен и верифицирован язвенно-инфильтративный рак тела и проксимального отдела желудка с признаками продолжающегося кровотечения. На фоне консервативной терапии кровотечение было купировано. При компьютерной томографии в январе 2017 г. выявлены метастазы в легкие, наибольший в S1-2 правого легкого до 2,3 x 1,5 см, опухолевый лимфангоит, метастазы в аортокаважные, портокаважные, парагастральные лимфатические узлы (рис. 1).

- **Рисунок 1.** КТ грудной клетки от 15.01.2017 г.
- **Figure 1.** Chest CT of 15.01.2017



Для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения пациентка направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При обращении предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку, ноющие боли в верхних отделах живота, требующие ненаркотического обезболивания, общее состояние оценено как ECOG = 2.

По данным ЭГДС от 20.02.2019 г.: бугристая опухолевая инфильтрация распространяется на абдоминальный сегмент пищевода, начиная со средней и нижней трети тела, по малой кривизне с переходом на заднюю стенку определяется массивное изъязвление около 5 см в диаметре, с налетом фибрина, края опухолевой язвы подрытые инфильтрированы, утолщены.

Гистологическое заключение: перстневидноклеточный рак, HER2-статус отрицательный. ИГХ исследование: в ткани опухоли CD8+ лимфоцитов немного, они диффузно разбросаны по опухолевой ткани, до 20% этих клеток экспрессируют PD-L1, до 1% опухолевых клеток положительно реагируют с PD-L1. Микросателлитной нестабильности опухолевой ДНК не обнаружено (MSS).

01.03.2019 г. проведен консилиум: учитывая молодой возраст больной и клиническую выраженность симпто-

мов болезни рекомендована химиотерапия 1-й линии в режиме FLOT с редукцией дозы доцетаксела до 40 мг/м<sup>2</sup> и оксалиплатина до 75 мг/м<sup>2</sup> с оценкой эффекта лечения каждые 3 курса.

С 02.03.2017 г. по 01.04.2017 г. больной было проведено 3 курса терапии по рекомендованной схеме. После первого курса была зафиксирована нефебрильная нейтропения 4-й степени, в связи с чем последующие курсы лечения проведены на фоне вторичной профилактики Г-КСФ по 300 мкг подкожно в 6, 7 и 8-й дни. Клинически после 1-го курса терапии отмечалась положительная динамика в виде полного исчезновения приступов кашля, одышки и болей в животе.

По данным КТ от 12.04.2017 г., выполненной после трех курсов лечения, зарегистрирована положительная динамика: при настоящем исследовании ранее выявленная перибронхиальная инфильтрация и сгущение легочного рисунка в верхней и средней долях правого легкого не определяются. Сохраняется остаточное очаговоподобное уплотнение инфильтративно-склеротического характера в S1-2 правого легкого (рис. 2).

- **Рисунок 2.** КТ грудной полости от 12.04.2017 г.
- **Figure 2.** Thoracic cavity CT of 12.04.2017



При ЭГДС от 12.04.2019 г.: без динамики в сравнении с исследованием от 20.02.2019 г.

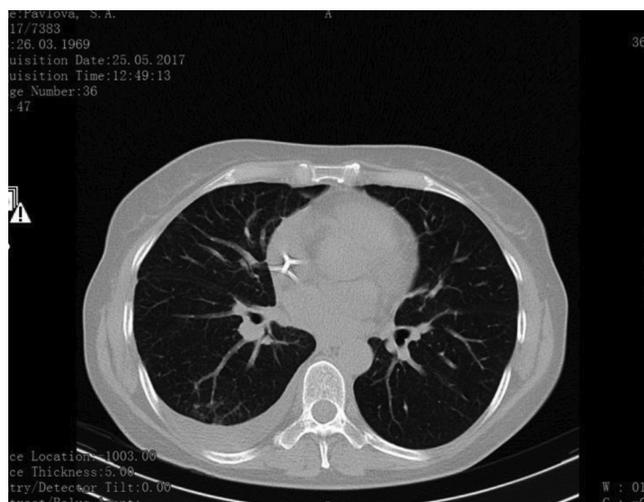
С 14.04.2017 г. по 14.05.2017 г. проведены 4, 5 и 6 курсы терапии 1-й линии по схеме FLOT на фоне вторичной профилактики Г-КСФ. Другой клинически значимой токсичности отмечено не было.

Несмотря на достигнутый эффект, при обследовании после 6 курсов терапии в мае 2017 г., по данным КТ, у пациентки отмечено появление зоны инфильтрации в S8, 9, 10 нижней доли правого легкого и появление жидкости в правой плевральной полости слоем до 3,0 см (рис. 3).

При ЭГДС от 26.05.2019 г. – визуальная картина полностью соответствует исследованию от 12.04.2019 г.

Таким образом, у больной зарегистрировано прогрессирование болезни на фоне первой линии терапии.

● **Рисунок 3.** КТ грудной полости от 25.05.2017 г.  
● **Figure 3.** Thoracic cavity CT of 25.05.2017



26.05.2017 г. тактика лечения обсуждена на внутриотделенческом консилиуме: учитывая удовлетворительное общее состояние, минимальные клинические проявления болезни рекомендована вторая линия лекарственной терапии; в связи с прогрессированием процесса на фоне таксанов назначена химиотерапия, включающая ириноптекан 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день + капецитабин 1500 мг/м<sup>2</sup>/сут per os с 1-го по 14-й дни (XELIRI), с учетом данных об эффективности антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии добавлен бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в капельно в 1 день, цикл 21 день. Оценка эффективности лечения каждые 2 цикла. По техническим причинам дальнейшая динамика течения болезни оценивалась по данным рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ.

С 09.06.2017 г. по 02.05.2018 г. больной проведено 16 циклов терапии по рекомендованной схеме. При контрольном обследовании после двух циклов лечения отмечена стабилизация болезни. После четвертого курса лечения при рентгенографии органов грудной клетки от 12.10.2017. зарегистрирована полная регрессия плеврита (рис. 4).

● **Рисунок 4.** Рентгенография органов грудной клетки от 12.10.2017 г.  
● **Figure 4.** Radiography of thoracic organs of 12.10.2017



● **Рисунок 5.** Рентгенография органов грудной клетки от 12.12.2018 г.  
● **Figure 5.** Radiography of thoracic organs of 12.12.2018



● **Рисунок 6.** Рентгенография органов грудной клетки от 04.03.2019 г.  
● **Figure 6.** Radiography of thoracic organs of 04.03.2019



В мае 2018 г. при УЗИ выявлен метастаз в правый яичник размером до 4,7 x 3,2 x 5,1 см. Учитывая низкую чувствительность метастазов Крукенберга к химиотерапии, олигометастатический характер прогрессирования болезни в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 22.05.2019 г. выполнена двухсторонняя овариоэктомия. При ревизии в брюшной полости по брюшине правого и левого куполов диафрагмы определяются метастатические очаги размерами до 0,3 см. Жидкости в брюшной полости и полости малого таза нет.

В связи с отсутствием данных о распространенности процесса в брюшной полости до начала лечения, достигнутый контроль опухоли по остальным очагам было решено продолжить терапию по прежней схеме.

С 19.06.2018 г. по 19.11.2018 г. проведены 17–23 курсы лечения по схеме XELIRI + бевацизумаб 7,5 мг/кг, цикл 21 день.

Всего пациентка получила 23 курса терапии второй линии. Длительность контроля болезни на фоне лечения достигла 18 месяцев. Лечение сопровождалось развитием нейтропении 1–2-й степени, ладонно-подошвенного синдрома 2-й степени, астенией 1-й ст.

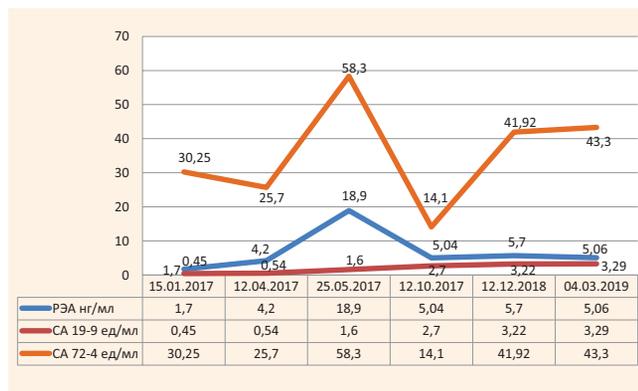
При контрольном обследовании в декабре 2018 г. выявлено прогрессирование процесса: плеврит в правой плевральной полости до уровня заднего отрезка 7-го ребра, жидкость в малом тазу до 2,5 см и метастазы в забрюшинные л/у до 1,5 см (рис. 5).

В связи с прогрессированием болезни проведена смена режима лечения. С 13.12.2019 г. по 20.02.2019 г. больная получила 4 курса химиотерапии 3-й линии доцетакселом по 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день в монорежиме.

Прогрессирование в марте 2019 г.: нарастание плеврита справа, инфильтрация парапанкреатической области (рис. 6). ECOG = 3.

Учитывая тяжесть состояния больной, истощенность возможностей лекарственной терапии рекомендована симптоматическая терапия. Из исследованных маркеров только динамика СА 72-4 совпадала с динамикой течения болезни (рис 7).

- **Рисунок 7.** Динамика опухолевых маркеров на фоне лечения  
 ● **Figure 7.** Dynamics of tumor markers during treatment



Пациентка погибла от прогрессирования болезни в мае 2019 г.

Таким образом, продолжительность жизни больной ДРЖ достигла 30 месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом примере представлено наблюдение эффективности химиотерапии 2-й линии у больной ДРЖ в режиме бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и капецитабином. Выживаемость больной без прогрессирования процесса на второй линии лечения составила 18 месяцев. По нашему мнению, именно комбинация бевацизумаба с химиотерапией позволила обеспечить больной диссеминированным перстневидноклеточным раком желудка продолжительность жизни в 30 месяцев. Необходимо также отметить комфортный, позволяющий сохранять качество жизни режим лечения. На протяжении 1,5 лет пациентка посещала НМИЦ им. Н.Н. Блохина не более двух раз в месяц и проводила в стенах учреждения не более 4–5 часов, что позволяло ей работать и вести социально активный образ жизни.

Поступила / Received 23.10.2019  
 Отрецензирована / Review 01.11.2019  
 Принята в печать / Accepted 05.11.2019

## Список литературы / References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf). Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf).
- Li T., Kang G., Wang T., Huang H. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer. *Oncol Lett*. 2018;16(1):687-702. doi: 10.3892/ol.2018.8733.
- Wang L., Chang Y., Xu J., Zhang Q. Predictive Significance of Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor in Gastric Cancer Patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8103019. doi: 10.1155/2016/8103019.
- Scartozzi M., Giampieri R., Loretelli C., Bittoni A., Mandolesi A., Faloppi L. Tumor angiogenesis genotyping and efficacy of first-line chemotherapy in metastatic gastric cancer patients. *Advanced Gastric Cancer: A Biomarker Evaluation From the AVAGAST Randomized Phase III Trial*. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2119-2127. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
- Scartozzi M., Loretelli C., Galizia E., Mandolesi A., Pistelli M., Bittoni A., et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-R genotyping in guiding the metastatic process in pT4a resected gastric cancer patients. *PLoS One*. 2012;7(7):e38192. doi: 10.1371/journal.pone.0038192.
- Li J., Qin S., Xu J., Guo W., Xiong J., Bai Y., et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 1 26):3219–3225. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8585.
- Liu L., Ma X.L., Xiao Z.L., Li M., Cheng S.H., Wei Y.Q. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in resected gastric cancer. *Asian Pac J Cancer*. 2012;13(7):3089-3097. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3089.
- Enzinger P.C., Fidijs P., Meyerhardt J., et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel in metastatic esophageal and gastric cancer. Poster A68 presented at the ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; San Francisco, CA. January 26-28, 2006.
- Yang L., Jiang X., Yan H., Li Y., Zhen H., Chang B., Kariminia S., Li Q. Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second-line choice for advanced gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:43. doi: 10.1186/s12876-018-0772-4.
- Pharmacogenomics. 2013;14(16):1991-1998. doi: 10.2217/pgs.13.185.
- Lv Y., Song L., Chang L., Zhang X., Liu Y., Liu W. Effect of bevacizumab combined with chemotherapy at different sequences in the gastric-cancer-bearing nude mice. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(8):190-196. doi: 10.4103/0973-1482.171364.
- Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E., Rha S.Y., Sawaki A., Park S.R. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(30):3968–3976. doi: 10.1200/JCO.2011.36.2236.
- Shen L., Li J., Xu J., Pan H., Dai G., Qin S., et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer*. 2015;18(1):168–176. doi: 10.1007/s10120-014-0351-5.
- Fuchs C.S., Shitara K., Di Bartolomeo M. et al.; RAINFALL Study Group. Ramucicrumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):420-435. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30791-5.
- Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., et al. Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in

## Информация об авторах:

**Титова Татьяна Александровна**, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatianatitovadoc@gmail.com

**Бесова Наталия Сергеевна**, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова,

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-1693-0523 e-mail: besovans@mail.ru

**Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID 0000-0002-8936-3590; e-mail: artamonovaE@mail.ru

**Information about the authors:**

**Tat'yana A. Titova**, Oncologist at the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

**Nataliya S. Besova**, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-1693-0523 e-mail: besovans@mail.ru

**Elena V. Artamonova**, Dr. of Sci. (Med), Head of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-8936-3590; e-mail: artamonovaE@mail.ru