

Для цитирования: Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Новик А.В. Реактивация иммуноопосредованного колита на фоне таргетной терапии у больной диссеминированной меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 162–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-162-167

For citation: Degtiareva E.A., Protsenko S.A., Imyanitov E.N., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Novik A.V. Reactivation of immune-related colitis during targeted therapy in a patient with metastatic cutaneous melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 162–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-162-167

РЕАКТИВАЦИЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННОГО КОЛИТА НА ФОНЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Е.А. Дегтярёва, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов, Г.М. Телетаева,
Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, А.В. Новик

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия. E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Abstract

Обоснование. Известной отличительной чертой иммунотерапии является развитие уникальных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). В основном подобные осложнения возникают в течение первых 3–6 мес иммунотерапии, однако опыт применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) показывает, что иоНЯ могут возникать и после завершения терапии ИКТ, в т. ч. на фоне других режимов противоопухолевого лечения. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай пациентки с метастатической меланомой кожи, у которой на фоне 2-й линии лекарственной терапии отмечалась рецидивирующая иммуноопосредованная диарея II степени. После завершения курса иммуносупрессивной терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) иоНЯ возобновились и были купированы сочетанием месалазина и будесонида (местного ГКС) с последующим снижением его дозы. На фоне поддерживающей противовоспалительной терапии и последующей таргетной терапии комбинацией BRAF- и MEK-ингибиторов, назначенной в связи с прогрессированием заболевания, отмечена реактивация иммуноопосредованного колита. Увеличение дозы местного ГКС до полной вновь позволило успешно купировать осложнение. Противоопухолевая терапия была продолжена в прежнем режиме без повторных эпизодов иоНЯ. **Заключение.** Возобновление иоНЯ при смене режима противоопухолевого лечения диктует необходимость тщательного мониторинга токсичности и подчеркивает важность своевременного подбора оптимального алгоритма лечения для повышения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических больных.

Ключевые слова: диссеминированная меланома кожи, таргетная терапия, иммунотерапия, терапия ингибиторами контрольных точек, отсроченные иммуноопосредованные нежелательные явления, реактивация иммуноопосредованных нежелательных явлений.

REACTIVATION OF IMMUNE-RELATED COLITIS DURING TARGETED THERAPY IN A PATIENT WITH METASTATIC CUTANEOUS MELANOMA

Е.А. Degtiareva, S.A. Protsenko, E.N. Imyanitov, G.M. Teletaeva,
D.Kh. Latipova, A.I. Semenova, A.V. Novik

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Pesochny village, Russia. E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru
68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny village, Russia

Аннотация

Background. The development of unique immune-related adverse events (irAEs) is a known hallmark of immunotherapy. Generally, such complications occur during the first 3–6 months of immunotherapy, however, the experience with immune checkpoint inhibitors (ICIs) shows that irAEs can also occur after completion of ICI therapy, as well as during other anticancer treatment regimens. **Description of the clinical case.** We present a clinical case of a patient with metastatic cutaneous melanoma, who had recurrent events of grade 2 immune-mediated diarrhea during the 2nd line of therapy. After completion of the course of immunosuppressive therapy with systemic glucocorticoids, irAE resumed, and mesalazine and budesonide (local steroid) with subsequent dose reduction were prescribed. Maintenance anti-inflammatory therapy and re-induction of targeted therapy with BRAF- and MEK-inhibitors due to the progression of the disease resulted in the reactivation of immune-mediated colitis. The complication was successfully managed by increasing dose of local steroid to full dose. Anticancer therapy was continued at the same regime without recurrent episodes of irAEs. **Conclusion.** When changing the anticancer treatment regimen, the recurrence of irAEs dictates careful monitoring of toxicity and the importance of timely selection of the optimal treatment algorithm to improve the quality and longevity of cancer patients.

Key words: metastatic cutaneous melanoma, targeted therapy, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, delayed immune-related adverse events, reactivation of immune-related adverse events.

Обоснование

За последние десятилетия применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) совершило прорыв в лечении онкологических больных. Однако иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ), возникающие на фоне иммунотерапии, могут существенно ухудшить качество жизни больного и ограничить дальнейшее проведение специализированного противоопухолевого лечения. В литературе описаны различные варианты иоНЯ в зависимости от вида, количества, степени тяжести поражения органов, кинетика их развития, а также способы купирования данных побочных эффектов [1, 2].

Одним из самых частых иоНЯ считается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь – колит и диарея [1, 2]. Согласно критериям токсичности NCI CTCAE, v. 5.0, колит определяется как воспаление слизистой оболочки толстой кишки, подтвержденное при рентгенологическом, эндоскопическом либо гистологическом обследовании, в то время как диарея представляет собой учащение частоты стула и/или неоформленный либо жидкий стул. Среди больных меланомой кожи токсичность ЖКТ чаще регистрируется при применении анти-CTLA-4 моноклональных антител: частота диареи достигает 54 %, колита – 22 % [3]. Летальность вследствие иммуноиндуцированного колита также выше при терапии ипилимумабом (40–70 %) и ниже при комбинированной иммунотерапии (11–37 %) и монотерапии PD-1/PD-L1 ингибиторами (17 %) [4]. По некоторым данным, только терапия анти-PD-1 моноклональными антителами в отличие от анти-PD-L1 препаратов ассоциируется со смертельным исходом (6 и 0 % соответственно) [4].

Диагностика иммуноопосредованного колита – задача сложная, поскольку клинические проявления часто атипичны и неспецифичны, имитируя другие патологические состояния, такие как

бактериальная кишечная инфекция или диарея, связанная с приемом дополнительных лекарственных средств. Комплексный подход к диагностике осложнения включает в себя эндоскопическую и гистологическую оценку слизистой оболочки толстой кишки. Типичные признаки иммуноиндуцированного колита при колоноскопии – гиперемия, отек, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, изъязвления и контактные кровотечения, хотя в некоторых случаях слизистая оболочка внешне может быть абсолютно нормальной. При выраженных клинических проявлениях (\geq III степени тяжести) рекомендовано проведение КТ органов брюшной полости, по результатам которой можно выявить утолщение стенок толстой кишки, потерю гаустрации, повышение плотности перивисцеральной жировой клетчатки [5]. В ряде случаев при подозрении на иоНЯ со стороны ЖКТ дополнительно рекомендованы посев кала на патогенную кишечную микрофлору, выполнение копрограммы, а также анализ на определение токсинов клостридий (*Cl. Difficile*) А и В в стуле, фекального кальпротектина или лактоферрина для исключения инфекционной природы патологического процесса.

Алгоритм терапии иммуноопосредованного колита/диареи зависит от степени тяжести клинических проявлений [6, 7]. Решающее значение имеет раннее назначение глюкокортикостероидов (ГКС), противодиарейной и симптоматической терапии, направленной на восполнение потерь жидкости и запасов электролитов. При неэффективности терапии ГКС в течение первых 48–72 ч рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении ингибитора фактора некроза опухоли- α (инфликсимаба) либо антагониста $\alpha 4\beta 7$ -интегрина (ведолизумаба) [6, 7]. Следует помнить, что у пациентов, получающих терапию инфликсимабом или ведолизумабом, повышен риск развития туберкулеза, поэтому перед назначением этих препаратов зарубежные авторы рекомендуют предварительно исключить наличие

латентной/активной формы туберкулеза [7–9]. Иммунотерапию следует прервать при развитии токсичности II степени тяжести и выше. Решение о возобновлении лечения должно приниматься в индивидуальном порядке и не рекомендовано при серьезных иоНЯ [6, 7].

Нами представлен клинический случай пациентки с метастатической меланомой, у которой при очередной смене режима терапии с ИКТ на таргетные препараты развилась реактивация иммуноопосредованного колита, проявляющегося в виде абдоминальных болей спастического характера.

Клинический случай

Пациентке К., 60 лет, в 2017 г. выполнено иссечение невуса на коже передней брюшной стенки живота. По результатам гистологического и молекулярно-генетического исследований выявлена узловатая меланома кожи III стадии (pT1aN2c), BRAF V600E+. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением, адъювантная терапия не назначалась. Через год при плановом ПЭТ/КТ-контроле всего тела отмечена картина метаболчески активно подмышечного лимфатического узла слева, подозрительного на метастаз, в связи с чем в июне 2018 г. выполнена лимфодиссекция левой подмышечной области. Гистологическое заключение: метастазы эпителиоидноклеточной беспигментной меланомы в 2 из 5 лимфоузлов.

Для дальнейшего обследования и определения тактики лечения пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где после инструментального обследования и исключения диссеминированного процесса предложено в качестве адъюванта лечение аутологичной дендритно-клеточной вакциной (АДКВ). С августа 2018 по май 2019 г. суммарно выполнено 11 введений АДКВ, лечение переносила без значимых осложнений.

При контрольном обследовании в мае 2019 г. зафиксировано появление внутрикожных метастазов. Учитывая молекулярный статус опухоли, в качестве I-й линии системного лечения начата терапия комбинацией BRAF/MEK-ингибиторов (вемурафенибом и кобиметинибом) в стандартных дозах. Назначенную терапию пациентка получала в течение 6 мес (с июня по декабрь 2019 г.), максимальный эффект лечения – частичный регресс (согласно критериям RECIST 1.1). Лечение сопровождалось развитием серозной ретинопатии II степени, фолликулярно-папиллярной сыпи III степени, солнечных ожогов III степени, диареи II степени и повышением трансаминаз I степени. После купирования всех нежелательных явлений было рекомендовано продолжить лечение вемурафенибом и кобиметинибом с редуцией доз обоих препаратов на 25 %, однако по месту жительства лечение продолжено только вемурафенибом в монорежиме в дозе 720 мг/сут. На фоне редуци-

рованных доз вемурафениба отмечалось возобновление сыпи III степени, при этом по данным очередного контрольного обследования сохранился частичный регресс. Принято решение о смене комбинации таргетных препаратов на дабрафениб и траметиниб. Данный режим продемонстрировал приемлемую токсичность: повышение уровня глюкозы и гамма-глутамилтранспептидазы до I степени.

В марте 2020 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в легких. В качестве 2-й линии назначена иммунотерапия анти-PD-1 и анти-CTLA-4 моноклональными антителами (ниволумаб в сочетании с ипилимумабом). С апреля по июнь 2020 г. выполнено 4 введения комбинации иммунопрепаратов без нежелательных явлений. Далее начата поддерживающая терапия ниволумабом в дозе 240 мг 1 раз в 2 нед. На следующий день после 1-го введения ниволумаба появились жалобы на головные боли и жидкий стул до 5 раз в сут. При обследовании токсинов A и B *Cl. difficile* не выявлено, данных за колит при колоноскопии не получено. Иммунотерапия приостановлена до разрешения токсичности. На фоне стандартной терапии ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут внутривенно, расчетная доза – 60 мг/сут), симптоматической терапии сульфасалазином и энтеросорбентом, а также соблюдения соответствующей диеты иоНЯ в течение последующих 2 дней было купировано. Через 3 нед консервативного лечения при снижении дозы преднизолона до 17,5 мг/сут у пациентки снова появились жалобы на диарею I степени тяжести. Учитывая признаки реактивации диареи, доза преднизолона была увеличена до предыдущего уровня (20 мг/сут внутрь), что снова позволило купировать симптомы. После повторного снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут (через 2 мес после 1-го введения ниволумаба) выполнено 2-е введение иммунного препарата, что через 3 дня после инфузии привело к повторному эпизоду диареи II степени. Нежелательное явление купировано метилпреднизолоном в дозе, эквивалентной преднизолону 1 мг/сут. Иммунотерапия не возобновлялась, пациентка находилась под динамическим наблюдением с соответствующими рекомендациями.

В сентябре 2020 г. при контрольном обследовании ранее описанные очаги в легких не визуализируются, однако отмечено появление двух очагов в левой молочной железе. Для исключения псевдопрогрессирования заболевания через 4 нед проведен КТ-контроль, по данным которого отмечено незначительное увеличение контрольных очагов. Для уточнения природы образований в левой молочной железе выполнена эксцизионная биопсия. Гистологически подтвержден метастаз злокачественной эпителиоидноклеточной беспигментной меланомы в коже левой молочной железы.

При повторном инструментальном обследовании в конце ноября 2020 г. – продолженный рост очагов в левой молочной железе. Вместе с этим в декабре 2020 г., после завершения курса ГКС (общая продолжительность иммуносупрессивной терапии – 5 мес), у пациентки возобновилась диарея до 6 раз в сут. Терапия пробиотиками и сорбентами по месту жительства – без положительной динамики. По рекомендации гастроэнтеролога назначена противовоспалительная терапия месалазином и буденофальком в стандартных дозах.

При осмотре у онколога в январе 2021 г. выраженность диареи уменьшилась до I степени. По решению мультимедицинской комиссии, с учетом дальнейшего прогрессирования процесса и манифестации иммуноопосредованной диареи II степени после отмены иммуносупрессивной терапии, в качестве 3-й линии рекомендована реиндукция таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами в полных дозах с продолжением противовоспалительной терапии. С конца января 2021 г. начат прием дабрафениба и траметиниба. Через 3 нед лечения пациентка отметила появление болей спастического характера по ходу всего кишечника, возникающих через 5–10 мин после приема пищи или жидкости без нарушения стула. Состояние расценено как обострение иммуноопосредованного колита. После увеличения дозы буденофалька с 6 мг до 9 мг в сут и продолжения терапии месалазином иоНЯ купировано. На момент осмотра в сентябре 2021 г. больная продолжала получать таргетную терапию в прежнем режиме с сохранением частичного регресса опухоли. Явления диареи более не повторялись.

Обсуждение

Кинетика развития иоНЯ хорошо охарактеризована. Медиана развития гастроинтестинальной токсичности обычно составляет 5–10 нед от начала применения ИКТ [10]. Однако в литературе встречаются данные о появлении иоНЯ спустя длительное время после прекращения курса иммунотерапии. Подобные иоНЯ называются отсроченными или отдаленными и изучены в гораздо меньшей степени [11]. Одной из причин является ограниченное по времени наблюдение за пациентами в клинических исследованиях: обычно о нежелательных явлениях сообщается максимум через 90 дней после последнего введения ИКТ, что

не позволяет зафиксировать более поздние осложнения терапии. В 2019 г. M.A. Couey et al. провели исследование, согласно результатам которого отсроченные иоНЯ могут возникать через 3–28 мес после прекращения лечения (медиана – 6 мес) [12]. Например, описан случай развития отдаленного пембролизумаб-индуцированного колита спустя 23 мес после завершения лечения по поводу диссеминированной меланомы кожи [13]. Первоначально данному пациенту был установлен диагноз: Синдром Огилви (синдром псевдообструкции толстой кишки), что потребовало назначения неостигмина метилсульфата, однако позже в связи с неэффективностью проводимой консервативной терапии была выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Результаты гистологического исследования операционного материала подтвердили иммуноопосредованный генез заболевания. Примечательно, что пациент был выписан через 35 дней после госпитализации без дополнительного назначения иммуносупрессивной терапии.

Особой проблемой является проявление отдаленной токсичности ИКТ на фоне последующего режима противоопухолевой терапии. Подобная ситуация требует тщательного подхода к дифференциальной диагностике, определения этиологии патологического процесса и решения вопроса о необходимости назначения терапии ГКС. В приведенном нами клиническом случае иммуноопосредованная диарея возникла вновь спустя 4 мес после последнего введения ниволумаба. Применение местных ГКС позволило нивелировать симптомы заболевания, однако последующая таргетная терапия сопровождалась возобновлением колита. Успешное разрешение данного нежелательного явления ГКС подтверждает его связь с иммунотерапией. При этом, несмотря на неудовлетворительную переносимость терапии ИКТ, у пациентки длительное время сохраняется частичный регресс опухоли.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность реактивации иоНЯ на фоне таргетной терапии. Правильная интерпретация клинической ситуации позволяет успешно купировать подобные осложнения, выбрать оптимальную лечебную тактику и достичь длительного контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(2): 86–104. doi: 10.3322/caac.21596.
2. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., Lamine F., Maillard M., Fraga M., Shabafrouz K., Ribi C., Cairoli A., Guex-Crosier Y., Kuntzer T., Michelin O., Peters S., Coukos G., Spertini F., Thompson J.A., Obeid M. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(9): 563–80. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
3. Gupta A., De Felice K.M., Loftus E.V. Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(4): 406–17. doi: 10.1111/apt.13281.

4. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V., Chandra S., Menzer C., Ye F., Zhao S., Das S., Beckermann K.E., Ha L., Rathmell W.K., Ancell K.K., Balko J.M., Bowman C., Davis E.J., Chism D.D., Horn L., Long G.V., Carlino M.S., Lebrun-Vignes B., Eroglu Z., Hassel J.C., Menzies A.M., Sosman J.A., Sullivan R.J., Moslehi J.J., Johnson D.B. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1721–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1792.
5. Cramer P., Bresalier R.S. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19(1): 3. doi: 10.1007/s11894-017-0540-6.
6. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А.,

Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10(3s2): 168–99. [Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Bershtein L.M., Zhukova N.V., Novik A.V., Nosov D.A., Petenko N.N., Semenova A.I., Chubenko V.A., Kharkevich G.Yu., Yudin D.I. Practical Guidelines for the Management of Immune-Mediated Adverse Events. Malignant tumours. Russian Society of Clinical Oncology. 2020; 10(3s2): 168–99. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50.

7. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf [cited 2022 Mar 30].

8. Keane J., Gershon S., Wise R.P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwietzman W.D., Siegel J.N., Braun M.M. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001; 345(15): 1098–104. doi: 10.1056/NEJMoa011110.

9. Ng S.C., Hilmi I.N., Blake A., Bhayat F., Adsul S., Khan Q.R., Wu D.C. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. Inflamm Bowel Dis. 2018; 24(11): 2431–41. doi: 10.1093/ibd/izy153.

10. Marthey L., Mateus C., Mussini C., Nachury M., Nancey S., Grange F., Zallot C., Peyrin-Biroulet L., Rahier J.F., Bourdier de Beauregard M., Mortier L., Coutzac C., Soularue E., Lanoy E., Kapel N.,

Planchard D., Chaput N., Robert C., Carbonnel F. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016; 10(4): 395–401. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv227.

11. Owen C.N., Bai X., Quah T., Lo S.N., Allayous C., Callaghan S., Martinez-Vila C., Wallace R., Bhava P., Reijers I.L.M., Thompson N., Vanel-la V., Gerard C.L., Aspeslagh S., Labianca A., Khattak A., Mandala M., Xu W., Neyns B., Michielin O., Blank C.U., Welsh S.J., Haydon A., Sandhu S., Mangana J., McQuade J.L., Ascierto P.A., Zimmer L., Johnson D.B., Arance A., Lorigan P., Lebbé C., Carlino M.S., Sullivan R.J., Long G.V., Menzies A.M. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. Ann Oncol. 2021; 32(7): 917–25. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.204.

12. Couey M.A., Bell R.B., Patel A.A., Romba M.C., Crittenden M.R., Curti B.D., Urba W.J., Leidner R.S. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. J Immunother Cancer. 2019; 7(1): 165. doi: 10.1186/s40425-019-0645-6.

13. Sarofim M., Winn R. Rare case of delayed onset colitis due to immunotherapy for malignant melanoma. ANZ J Surg. 2019; 89(10): 472–3. doi: 10.1111/ans.14768.

Поступила/Received 04.04.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 30.09.2022

Принята к публикации/Accepted 17.10.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дегтярёва Екатерина Александровна, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru. SPIN-код: 2273-1260. ORCID: 0000-0001-8533-1770.

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-5026-0009.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Телетаева Гульфия Мидхатовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-9365-8554.

Латинова Дилором Хамидовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8906-0370.

Семенова Анна Игоревна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4538-8646.

Новик Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Дегтярёва Екатерина Александровна: разработка концепции научной работы, составление черновика статьи, поиск и анализ литературы.

Проценко Светлана Анатольевна: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Имянитов Евгений Наумович: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Телетаева Гульфия Мидхатовна: анализ клинического случая.

Латинова Дилором Хамидовна: анализ клинического случая.

Семенова Анна Игоревна: анализ клинического случая.

Новик Алексей Викторович: предоставление первичной документации, анализ клинического случая.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 20-15-00244).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое соглашение

От пациентки получено информированное согласие на публикацию клинического случая.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Degtiareva, MD, Oncologist, Postgraduate of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8533-1770.

Svetlana A. Protsenko, MD, DSc, Leading Researcher, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-5026-0009.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Gulfiia M. Teletaeva, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9365-8554.

Dilorom Kh. Latipova, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8906-0370.

Anna I. Semenova, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4538-8646.

Aleksei V. Novik, MD, PhD, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2430-7409.

AUTHORS CONTRIBUTION

Ekaterina A. Degtiareva: study conception, drafting of the manuscript, data collection and analysis.

Svetlana A. Protsenko: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Evgeny N. Imyanitov: editing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Gulfiia M. Teletaeva: data analysis.

Dilorom Kh. Latipova: data analysis.

Anna I. Semenova: data analysis.

Aleksei V. Novik: data analysis.

Funding

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 20-15-00244).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical Statement

Informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.