

Эффективность химиотерапии по схеме GemCap + митотан во 2-й и последующих линиях лечения метастатического аденокортикального рака

Я.А. Жуликов¹, Е.И. Коваленко¹, В.Ю. Бохян^{1,2}, М.В. Хорошилов¹, Д.А. Горяинов¹, А.А. Рослякова³,
С.С. Магамедова¹, Е.В. Евдокимова¹, Е.В. Артамонова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Ярослав Андреевич Жуликов yarikzhulikov@gmail.com

Введение. В терапии 2-й и последующих линий метастатического аденокортикального рака (АКР) наиболее изученной является комбинация гемцитабина, метрoномного капецитабина и митотана (GemCap + m). Опубликованные ранее работы, посвященные изучению данного режима, не дают однозначного ответа на вопрос, что играет ключевую роль в реализации ответа на лечение: химиотерапия или митотан в терапевтической концентрации.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности комбинации GemCap + m со стандартным режимом дозирования капецитабина у больных метастатическим АКР.

Материалы и методы. В данное ретроспективное одноцентровое клиническое исследование включались пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным АКР с прогрессированием заболевания после завершения платиносодержащей терапии. Пациенты получали лечение по схеме гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни и капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в 1–14-й дни 21-дневного цикла на фоне приема митотана. Нами были оценены частота ответа на лечение, медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Радиологическая оценка эффективности терапии по критериям RECIST 1.1 проводилась каждые 6–8 нед лечения.

Результаты. В исследование включено 25 пациентов. Концентрация митотана выше 14 нг/мл была достигнута у 22 (88 %) пациентов, из них у 21 (84 %) – до включения в исследование. Большинство пациентов (80 %) получили лечение в качестве 2-й линии, 20 % – в качестве 3-й и последующих. У 1 (4 %) пациента наблюдался частичный ответ, у 11 (44 %) – стабилизация заболевания. Частота клинической эффективности составила 24 % ($n = 6$), медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости – 3,2 и 12,17 мес соответственно. Нежелательные явления III–IV степени зарегистрированы у 28 % пациентов. Редукция дозы гемцитабина в связи с тромбocyтoпeниeй I–II степени потребовалась в 2 (8 %) случаях; редукция дозы капецитабина не требовалась.

Выводы. В данной работе продемонстрирована эффективность нового дозового режима химиотерапии по схеме GemCap + m во 2-й и последующих линиях лечения метастатического АКР. У большинства пациентов в нашем исследовании прогрессирование заболевания отмечалось на фоне предыдущих линий терапии при уже достигнутой терапевтической концентрации митотана, что свидетельствует об эффективности именно химиотерапевтической составляющей GemCap при резистентности к препаратам платины и митотану.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, гемцитабин, капецитабин, GemCap, митотан

Для цитирования: Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Бохян В.Ю. и др. Эффективность химиотерапии по схеме GemCap + митотан во 2-й и последующих линиях лечения метастатического аденокортикального рака. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(3):36–42. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-36-42

Efficiency of chemotherapy GemCap + mitotane as second and subsequent lines of therapy for metastatic adrenocortical cancer

Ya.A. Zhulikov¹, E.I. Kovalenko¹, V. Yu. Bokhyan^{1,2}, M.V. Khoroshilov¹, D.A. Goryainov¹, A.A. Roslyakova³, S.S. Magamedova¹, E.V. Evdokimova¹, E.V. Artyamonova^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova, Moscow 117292, Russia

Contacts: Yaroslav Andreevich Zhulikov yarikzhulikov@gmail.com

Background. Combination of gemcitabine, metronomic capecitabine and mitotane (GemCap + m) is the most studied regimen in second and subsequent lines of therapy for advanced adrenocortical cancer (ACC). Previously published studies do not give a definitive answer to the question- what plays a key role in realizing the response to treatment: chemotherapy or mitotane in therapeutic concentration.

Aim. Evaluation the efficacy and safety of GemCap + m combination with the standard dosing regimen of capecitabine in patients with metastatic ACC.

Materials and methods. This retrospective single-center clinical study included patients over 18 years of age with histologically confirmed ACC with disease progression after completion of platinum-containing therapy. They received chemotherapy regimen gemcitabine 800 mg/m² for days 1, 8 and capecitabine 1000 mg/m² orally 2 times at days 1–14 of the 21-day cycle with mitotane. We evaluated objective response, stabilization of disease, 6-months disease control rate and median progression-free and overall survival. Radiological assessment according to RECIST 1.1 criteria was carried out every 6–8 weeks of treatment.

Results. The study included 25 patients. Mitotane concentration above 14 ng/mL was achieved in 22 (88 %) patients, of which 21 (84 %) reached therapeutic concentration in previous treatment lines. 80 % of patients received treatment as 2nd line, 20 % as 3rd and subsequent lines. The objective responses and disease stabilization was observed in 1 (4 %) and 11 (44 %) of patients, respectively. Disease control for at least 6 months rate was 24 %. Median progression-free and overall survival were 3.2 months and 12.17 months, respectively. Toxicity grade 3–4 was observed in 28 % of patients. Gemcitabine dose reductions due to thrombocytopenia grade 1–2 were required in 2 cases (8 %), no capecitabine reductions were necessary.

Conclusion. This study demonstrates the effectiveness of a new dose regimen of chemotherapy GemCap + m in the second and subsequent lines of therapy for metastatic ACC. The progression of the disease against the background of previous lines of therapy at a therapeutic concentration of mitotane in the majority of patients indicates the effectiveness of the chemotherapeutic component of GemCap in a cohort of patients resistant to platinum and mitotane.

Keywords: adrenocortical cancer, gemcitabine, capecitabine, GemCap, mitotane

For citation: Zhulikov Ya.A., Kovalenko E.I., Bokhyan V.Yu. et al. Efficiency of chemotherapy GemCap + mitotane as second and subsequent lines of therapy for metastatic adrenocortical cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(3):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-36-42

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) относится к орфанным заболеваниям, частота его составляет 2 случая на 1 млн населения в год [1]. Частота рецидива в течение 5 лет после радикального хирургического лечения операбельного АКР составляет от 20 % при I стадии по ESNAT до 70 % при III стадии [2]. Метастатический АКР характеризуется неблагоприятным прогнозом, медиана общей выживаемости (ОВ) в разных исследованиях составляет 18–20 мес [3–5].

Общепринятым «золотым стандартом» 1-й линии лекарственного лечения метастатического АКР является схема EDP (этопозид 100 мг/м² в 1–4-й дни, доксорубин 40 мг/м² в 1-й день, цисплатин 40 мг/м² в 3–4-й дни, цикл 28 дней) + митотан, поскольку в исследовании III фазы FIRM-AKT данный режим терапии превзошел по эффективности стрептозотоцин в комбинации с митотаном, достоверно увеличив частоту достижения объективного ответа (ЧОО) с 9,2 до 23,2 % и медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 2,1 до 5 мес [3]. Эффективных режимов 2-й и последующих линий химиотерапии метастатического АКР не существует.

Наиболее изученной схемой химиотерапии является гемцитабин в комбинации с капецитабином (GemCap) или 5-фторурацилом в метрономном режиме и митотаном. В пилотном исследовании II фазы ЧОО на фоне данной терапии составила 7 %, а у 46,3 % пациентов не наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 4 мес [6]. Терапевтическая концентрация митотана (≥ 14 мкг/мл) была достигнута у 12 (42,8 %) пациентов, что было связано с тенденцией к увеличению времени до прогрессирования заболевания ($p = 0,13$). В последующем ретроспективном исследовании, в которое были включены 145 пациентов, ЧОО составила 4,9 %, а медиана ВБП – 12 нед [7]. При этом 6 из 7 объективных ответов наблюдались у пациентов, достигших терапевтической концентрации митотана, что транслировалось в достоверное улучшение медианы ВБП ($p = 0,0026$). Интересно, что капецитабин и гемцитабин в монорежиме или в комбинации с таргетными препаратами (бевацизумаб, gefитиниб) оказались неэффективными при метастатическом АКР в других исследованиях (ЧОО составила 0 %) [8, 9]. Таким образом, остается неясным, что играет ведущую роль в реализации ответа

на лечение: собственно сама химиотерапия GemCar или митотан в терапевтической концентрации.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности комбинации химиотерапии по схеме GemCar на фоне приема митотана (GemCar + m). Данный дозовый режим ранее не исследовался при АКР, его выбор обусловлен отсутствием убедительных доводов об эквивалентной эффективности метронеомного и стандартного режима дозирования капецитабина при других солидных злокачественных опухолях [10].

Материалы и методы

Пациенты. В данное ретроспективное одноцентровое клиническое исследование включались пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным АКР с прогрессированием заболевания после завершения платиносодержащей химиотерапии, с наличием отдаленных метастазов и статусом ECOG 0–2. Пациенты с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес не включались в данное исследование, поскольку им проводилась реиндукция платиносодержащей химиотерапии. Набор пациентов осуществлялся в онкологическом отделении лекарственных методов лечения № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с ноября 2016 г. по июнь 2022 г.

Схема лечения. Пациенты получали химиотерапию по схеме GemCar + митотан (гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни цикла и капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в 1–14-й дни цикла, продолжительность цикла 21 день) (GemCar + m) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Оценка безопасности. Концентрации митотана, свободного Т3 и Т4, тиреотропного гормона, показатели биохимического анализа крови (натрий, калий, хлор, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин) оценивали каждые 4 нед. При повышении концентрации митотана >20 мкг/мл митотан отменяли до снижения концентрации <20 мкг/мл и возобновляли с уменьшением суточной дозы на 1 г. При развитии центральной нейротоксичности II степени при концентрации митотана <20 мкг/мл суточную дозу митотана уменьшали на 1 г.

У всех пациентов перед проведением каждого цикла химиотерапии были удовлетворительные показатели общего (нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$) и биохимического анализа крови (печеночные ферменты $<2,5$ или <5 норм при наличии метастазов в печени; общий билирубин $<1,5$ нормы). Контроль анализов крови осуществлялся не ранее 5 дней перед каждым циклом химиотерапии.

Электрокардиография выполнялась исходно и каждые 3 цикла химиотерапии.

Оценка нежелательных явлений проводилась по Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

При негематологической токсичности III–IV степени химиотерапия и митотан временно отменялись.

Оценка эффективности терапии. Радиологическая оценка эффективности терапии по критериям RECIST 1.1 проводилась каждые 6–8 нед лечения (каждые 2–3 цикла терапии).

Статистический анализ. ВБП оценивалась как интервал от начала терапии до прогрессирования заболевания по результатам радиологического обследования или смерти, если не было выполнено ни одного контрольного обследования. ОВ определялась как интервал от начала терапии до даты смерти или последнего контакта с пациентом. Для оценки ВБП и ОВ использовался метод Каплана–Мейера. Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование включено 25 пациентов. Большинство из них (23 (92 %)) ранее получили химиотерапию по схеме EDP $\pm$ митотан, 2 (8 %) пациента – этопозид + цисплатин или карбоплатин (EP/EC) $\pm$ митотан в связи с противопоказанием к назначению доксорубина и/или цисплатина. У 2 (8 %) пациентов наблюдалось прогрессирование на фоне реиндукции химиотерапии EDP/EP $\pm$ митотан. Все пациенты в исследовании получали митотан, из них 23 (92 %) начали прием препарата в предыдущих линиях. У 21 (84 %) была достигнута терапевтическая концентрация митотана (>14 нг/мл) до включения в исследование и еще у 1 пациента – на фоне химиотерапии по схеме GemCar.

Средний возраст составил 46,4 (23–65) года (медиана – 4 года), большинство пациентов (19 (76 %)) были женского пола. Статус ECOG оценен как 0–1 в 76 % случаев. Хирургическое лечение в анамнезе по поводу АКР I–III стадии получили 19 (76 %) пациентов. Первично-метастатический АКР диагностирован в дебюте заболевания у 6 (24 %) пациентов. Уровень Ki-67 определялся в первичной опухоли или материале core-биопсии из метастазов в 22 (88 %) и 3 (12 %) случаях соответственно. В 13 (52 %) случаях уровень Ki-67 расценен выше 20 %. У 22 (88 %) больных диагностированы метастазы в легкие, у 21 (84 %) – в печень, у 13 (52 %) выявлен местный рецидив.

Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Эффективность терапии. Эффективность терапии оценена у всех пациентов. Полных ответов на лечение зарегистрировано не было. У 1 (4 %) пациента наблюдался частичный ответ (ЧО), у 11 (44 %) – стабилизация заболевания (СЗ), прогрессирование выявлено у 13 (52 %) пациентов. Частота клинической эффективности (ЧО + СЗ ≥ 6 мес) составила 24 % ($n = 6$). У 1 пациента после 8 курсов химиотерапии выполнено хирургическое вмешательство R0.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Число пациен- тов (n = 25) Number of pa- tients (n = 25)	Доля паци- ентов, % Percentage of patients, %
Пол: Gender:		
мужской male	6	24
женский female	19	76
Исходная стадия: Initial stage:		
I–III	19	76
IV	6	24
Предыдущие линии терапии: Previous lines of therapy:		
EDP ± m	23	92
EP + m	1	4
EC + m	1	4
ECOG:		
0	6	24
1	13	52
2	6	24
Ki-67, %:		
0–10	4	16
11–20	5	20
>20	13	52
нет данных no data	3	12
Зоны метастазирования: Metastasis zones:		
легкие lungs	21	84
печень liver	22	88
местный рецидив local recurrence	13	52
Линия терапии*: Line of therapy*:		
2	20	80
3	3	12
>3	2	8
Концентрация митотана до- стигнута: Mitotane concentration reached:		
да yes	22	88
нет no	3	12

*Медиана числа линий терапии – 2 (2–4).

*Median number of lines of therapy – 2 (2–4).

Характеристика ответа на лечение по критериям RECIST 1.1 приведена в табл. 2.

Медиана наблюдения за пациентами составила 8,83 мес. На момент среза данных 23 (92 %) пациента прекратили лечение по причине прогрессирования заболевания. Медиана ВБП составила 3,2 мес (95 % доверительный интервал 1,24–5,16) (рис. 1). Наибольшая

Таблица 2. Ответ на лечение по критериям RECIST 1.1

Table 2. Response to treatment according to RECIST 1.1 criteria

Показатель Parameter	Число пациен- тов (n = 25) Number of patients (n = 25)	Доля паци- ентов, % Percentage of patients, %
Полный ответ Complete response	0	0
Частичный ответ Partial response	1	4
Стабилизация Stabilization	11	44
Контроль заболевания ≥6 мес Disease control ≥6 months	6	24
Прогрессирование Progression	13	52

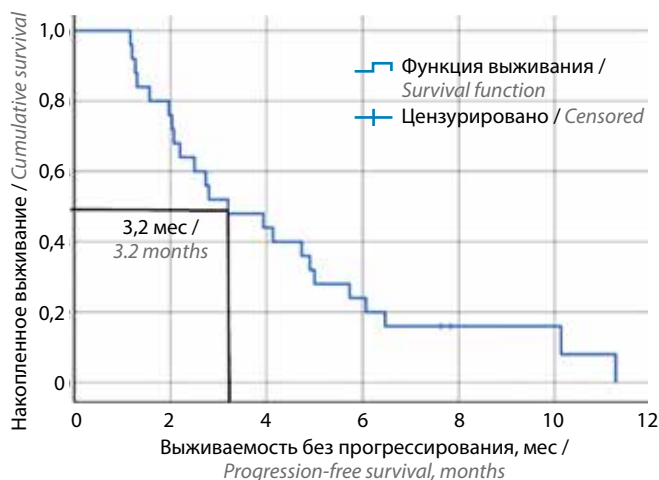


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

Fig. 1. Progression-free survival

продолжительность контроля заболевания (ЧО + СЗ) достигла 11,27 мес, медиана – 6,07 мес (рис. 2). Медиана ОВ составила 12,17 мес (95 % доверительный интервал 6,95–17,38) (рис. 3).

Безопасность. Частота нежелательных явлений III–IV степени составила 28 %. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (12 %, $n = 3$), анемия (8 %, $n = 2$). У 2 пациентов доза гемцитабина была редуцирована до 675 мг/м² в связи с развитием тромбоцитопении II степени. Редукция дозы капецитабина не требовалась. Зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление – тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, потребовавшая экстренной госпитализации и назначения антикоагулянтов в стационаре. У 3 пациентов наблюдалась центральная нейротоксичность I–II степени, связанная с превышением терапевтической концентрации митотана (>20 нг/мл). Терапия митотаном была временно отменена у всех 3 пациентов

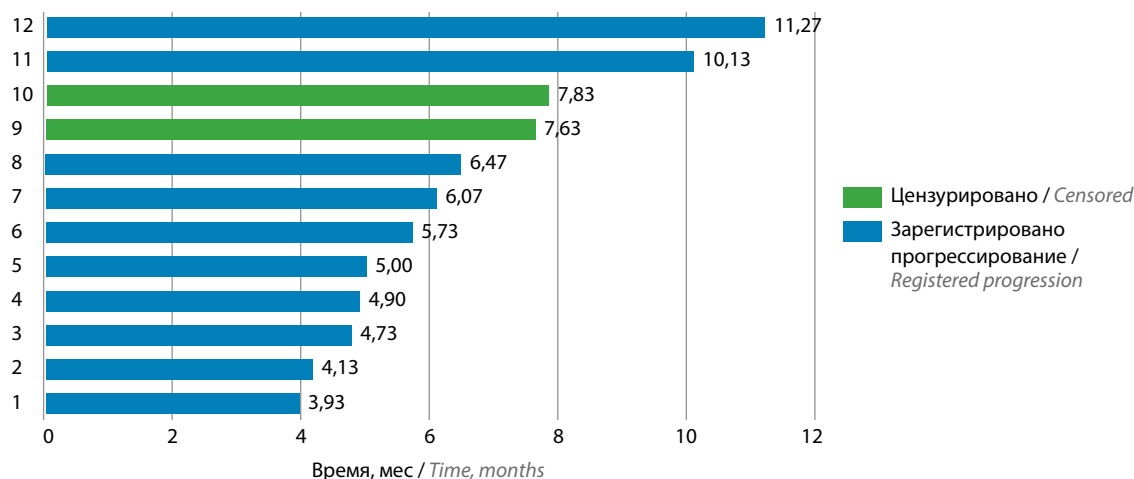


Рис. 2. Продолжительность контроля заболевания

Fig. 2. Duration of disease control

Таблица 3. Нежелательные явления, n (%)

Table 3. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Все степени All stages	I–II степень 1–2 grade	III степень 3 grade	IV степень 4 grade
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	9 (36,0)	9 (36,0)	0	0
Стоматит Stomatitis	2 (8,0)	2 (8,0)	0	0
Диарея Diarrhea	5 (20,0)	5 (20,0)	0	0
Повышение уровней аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы Elevated alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase	3 (12,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	0
Нейтропения Neutropenia	17 (68,0)	14 (56,0)	3 (12,0)	0
Анемия Anemia	8 (32,0)	6 (24,0)	2 (8,0)	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	3 (12,0)	3 (12,0)	0	0
Венозные тромбозные осложнения Venous thrombotic complications	2 (8,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	0
Ладонно-подошвенный синдром Palmar-plantar syndrome	3 (12,0)	3 (12,0)	0	0
Слабость Weakness	15 (60,0)	15 (60,0)	0	0
Миалгия Myalgia	1 (4,0)	1 (4,0)	0	0
Центральная нейротоксичность Central neurotoxicity	3 (12,0)	3 (12,0)	0	0

с последующим возобновлением его приема с редукцией дозы на 1 г/сут после разрешения нейротоксичности. Характеристика основных нежелательных явлений приведена в табл. 3.

Обсуждение

В данной работе продемонстрирована эффективность нового дозового режима химиотерапии метастатического АКР по схеме GemCap + m, который

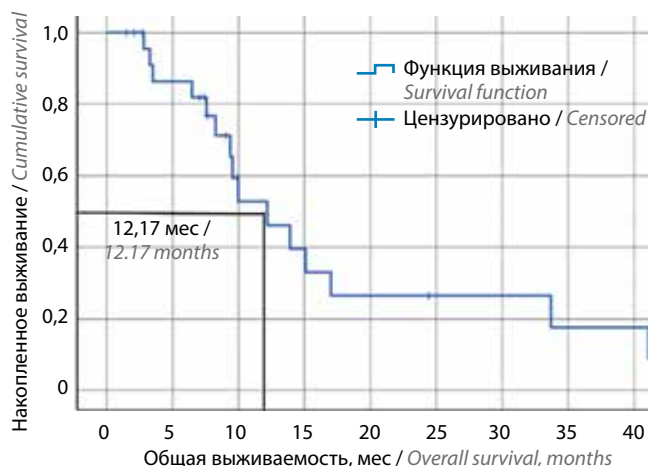


Рис. 3. Общая выживаемость

Fig. 3. Overall survival

назначался во 2-й и последующих линиях терапии. ЧОО составила 4 %, частота клинической эффективности – 24 %, медиана ВБП 3,2 мес, что сопоставимо с данными, полученными в предыдущих исследованиях с использованием метронормного режима дозирования капецитабина [4, 5]. Одним из недостатков наиболее крупного ретроспективного исследования, изучавшего эффективность комбинации GemCap ± m, является невозможность отдельно оценить вклад собственно химиотерапии и митотана в эффективность лечения [5]. Всего 47,2 % пациентов достигли терапевтической концентрации митотана, а 6 из 7 объективных ответов наблюдались именно у этих пациентов,

что также транслировалось в достоверное улучшение медианы ВБП ($p = 0,0026$). По результатам данной работы невозможно сделать однозначный вывод об эффективности химиотерапии, так как ведущую роль в реализации ответа на лечение может играть назначение митотана в терапевтической концентрации. В нашем исследовании наблюдалась наиболее высокая частота достижения терапевтической концентрации митотана – 88 % по сравнению с другими работами, изучавшими режим GemCap [4, 5]. Кроме того, 84 % пациентов в описанной нами когорте имели прогрессирование заболевания на фоне предыдущих линий терапии при концентрации митотана >14 мкг/мл. Это позволяет сделать однозначный вывод о том, что в эффективность комбинации GemCap + m свой вклад вносят оба компонента.

Таким образом, наше исследование дает наиболее четкое представление об эффективности химиотерапии по схеме GemCap + m в когорте пациентов, резистентных к препаратам платины и митотану.

В заключение хочется отметить, что описанный в данной работе режим химиотерапии в комбинации с митотаном имеет благоприятный профиль безопасности. Частота нежелательных явлений III–IV степени составила 28 %. У 2 пациентов доза гемцитабина была редуцирована до 675 мг/м^2 в связи с развитием тромбоцитопении II степени. Редукция дозы капецитабина не требовалась.

С учетом полученных данных по эффективности и безопасности режим GemCap + m может быть использован в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G. et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):667–80.
2. Margonis G.A., Kim Y., Prescott J.D. et al. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):134–41.
3. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B. et al. FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966
4. Laganà M., Grisanti S., Cosentini D. et al. Efficacy of the EDP-M scheme plus adjunctive surgery in the management of patients with advanced adrenocortical carcinoma: the Brescia experience. *Cancers (Basel)* 2020;12(4):941. DOI: 10.3390/cancers12040941
5. Zhulikov Y.A., Kovalenko E.I., Bohyan V.Yu. et al. Efficacy of EDP ±, mitotane chemotherapy in the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma. Predictive and prognostic factors of efficacy. *Malignant Tumours* 2021;11(1):37–46.
6. Sperone P., Ferrero A., Daffara F. et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(2):445–53.
7. Henning J.E.K., Deutschbein T., Altieri B. et al. Gemcitabine-based chemotherapy in adrenocortical carcinoma: a multicenter study of efficacy and predictive factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(11):4323–32.
8. Wortmann S., Quinkler M., Ritter C. et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2010;162(2):349–56. DOI: 10.1530/EJE-09-0804
9. Quinkler M., Hahner S., Wortmann S. et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2057–62. DOI: 10.1210/jc.2007-2564. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3230.
10. El Darsa H., El Sayed R., Abdel-Rahman O. What is the real value of metronomic chemotherapy in the treatment of gastrointestinal cancer? *Expert Opin Pharmacother* 2021;22(17):2297–302. DOI: 10.1080/14656566.2021.1940953

ORCID авторов / ORCID of authors

Я.А. Жуликов / Ya.A. Zhulikov: <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>
Е.И. Коваленко / E.I. Kovalenko: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>
В.Ю. Бохан / V.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>
М.В. Хорошилов / M.V. Khoroshilov: <https://orcid.org/0000-0002-3770-5173>
Д.А. Горяинов / D.A. Goryainov: <https://orcid.org/0000-0003-4205-9556>
А.А. Рослякова / A.A. Roslyakova: <https://orcid.org/0000-0003-1857-5083>
С.С. Магамедова / S.S. Magamedova: <https://orcid.org/0000-0002-2014-586X>
Е.В. Евдокимова / E.V. Evdokimova: <https://orcid.org/0000-0002-5574-9970>
Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.