

# Опыт таргетной терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого: клинический случай

**А.В. Султанбаев**<sup>1✉</sup>, e-mail: rkodrb@yandex.ru, **Ш.И. Мусин**<sup>1,2</sup>, **К.В. Меньшиков**<sup>1,2</sup>, **А.Ф. Насретдинов**<sup>1</sup>, **Б.А. Ибрагимов**<sup>1</sup>, **А.Г. Нигматуллин**<sup>1</sup>, **Р.Т. Аюпов**<sup>1</sup>, **А.А. Измайлов**<sup>1,2</sup>, **Н.И. Султанбаева**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

## Резюме

Рак легкого во всем мире занимает лидирующую позицию в структуре смертности от злокачественных новообразований. Появление знаний о драйверных мутациях ознаменовало новую эру таргетной терапии легочных карцином. Среди больных с немелкоклеточным раком легкого транслокация гена ALK встречается в 5–7% случаев. ALK-позитивные аденокарциномы легкого ассоциированы со специфическими клиническими особенностями, включая отсутствие или легкий анамнез курения, более молодой возраст. Новый ALK-ингибитор алектиниб удостоился статуса «прорывная терапия», присвоенного ему FDA для ускоренной регистрации в качестве препарата второй линии после прогрессии на кризотинибе.

В статье представлен клинический случай применения препарата алектиниб у пациента с метастатической ALK-позитивной аденокарциномой легкого. Молекулярно-генетическое тестирование на наличие драйверных мутаций позволяет персонализировать подходы к противоопухолевой лекарственной терапии. При этом подобранная таргетная терапия чаще сопровождается значимыми объективными ответами и умеренными проявлениями токсичности, что актуально для пациентов в тяжелом состоянии. Опыт применения алектиниба демонстрирует возможность его продолжительного приема при высокой эффективности и контролируемом профиле безопасности.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, ALK-транслокация, ингибиторы ALK, алектиниб, выживаемость без прогрессирования

**Для цитирования:** Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Ибрагимов Б.А., Нигматуллин А.Г., Аюпов Р.Т., Измайлов А.А., Султанбаева Н.И. Опыт таргетной терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого: клинический случай. *Медицинский совет.* 2020;(20):181–186. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-181-186.

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

## Experience of targeted therapy for ALK positive non-small cell lung cancer – a clinical case

**Aleksandr V. Sultanbaev**<sup>1✉</sup>, e-mail: rkodrb@yandex.ru, **Shamil I. Musin**<sup>1,2</sup>, **Konstantin V. Menshikov**<sup>1,2</sup>, **Ainur F. Nasretdinov**<sup>1</sup>, **Bulat A. Ibragimov**<sup>1</sup>, **Arthur G. Nigmatullin**<sup>1</sup>, **Rustam T. Ayupov**<sup>1</sup>, **Adel A. Izmailov**<sup>1,2</sup>, **Nadezda I. Sultanbaeva**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

## Abstract

Lung cancer holds a leading position in the cancer mortality pattern worldwide. The emergence of knowledge about driver mutations heralded a new era in the targeted therapy for lung carcinomas. ALK translocation is identified in 5–7% of non-small cell lung cancer cases. ALK-positive lung adenocarcinomas are associated with specific clinical features, including no or light smoking history and younger age. Alectinib is a novel ALK inhibitor that has been granted a breakthrough therapy status by the FDA to accelerate approval as a second-line therapy after progression during crizotinib therapy.

Here, the case of a patient with metastatic ALK-positive lung adenocarcinoma treated with alectinib has been discussed. Molecular genetic testing for driver mutations makes it possible to personalize approaches to anticancer drug therapy. At the same time, the custom-compounded targeted therapy is more often accompanied by significant objective responses and moderate symptoms of toxicity, which is relevant for patients in critical condition. The experience in using alectinib demonstrates the possibility of its long-term administration with high efficiency and a controlled safety profile.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, ALK translocation, ALK inhibitors, alectinib, progression-free survival

**For citation:** Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikov K.V., Nasretdinov A.F., Ibragimov B.A., Nigmatullin A.G., Ayupov R.T., Izmailov A.A., Sultanbaeva N.I. Experience of targeted therapy for ALK positive non-small cell lung cancer – a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):181–186. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-181-186.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) во всем мире занимает лидирующую позицию в структуре злокачественных новообразований, а также является ведущей причиной смертности от рака. Показатели и тенденции развития рака легкого существенно различаются в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, социально-экономического статуса, а также географического региона, что объясняется различиями в исторических моделях курения, всегда бывшего основной причиной заболеваемости данной нозологией [1]. Однако в условиях ослабления моды на курение во всем мире все более важную роль приобретают опухоли некурильщиков – аденокарциномы легкого.

В данной ситуации гетерогенность немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) требует проведения молекулярно-генетического тестирования, которое способствует выбору наиболее надежной терапевтической стратегии [2]. Проводимые в последние годы генетические исследования позволили определить множество драйверных мутаций, к каждой из которых возможно подобрать соответствующую и наиболее выгодную опцию противоопухолевой таргетной терапии. Применение препаратов с качественно новым механизмом воздействия на опухоль сопровождается лучшей эффективностью и меньшей частотой побочных эффектов.

Одной из рассматриваемых мутаций является транслокация ALK.

Транслокация ALK характеризуется внутривнутрихромосомной перестройкой II хромосомы, приводящей к образованию химерного белка EML4-ALK. При образовании химерного белка ALK попадает под влияние регулирующих последовательностей EML4 и переходит в активное состояние, становится независимым от своих лигандов и передает постоянный пролиферативный сигнал, запуская механизм канцерогенеза. Среди больных с НМРЛ ALK-транслокация встречается в 5–7% случаев (в зависимости от популяции и используемого метода выявления) [3–6]. ALK-позитивные аденокарциномы легкого ассоциированы со специфическими клиническими особенностями, включая отсутствие или легкий анамнез курения, более молодой возраст. Также у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ отмечается метастазирование в головной мозг в 50–60% случаев [7]. Применение таргетных препаратов позволило улучшить прогноз больных с транслокацией ALK, что стало прорывом в терапии НМРЛ.

Первым анти-ALK-ингибитором тирозинкиназ в данной группе препаратов стал кризотиниб, который продемонстрировал преимущество перед химиотерапией у больных с распространенным НМРЛ: медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,9 мес. и 7,0 мес. соответственно [6].

В дальнейшем был разработан препарат второго поколения – церитиниб. Противоопухолевая эффективность церитиниба в лечении распространенного ALK+ НМРЛ была представлена в исследованиях I и II фазы: ASCEND-1 и ASCEND-3 [8–10].

С течением времени появлялись новые ингибиторы ALK: церитиниб, лорлатиниб, бригатиниб и алектиниб. Каждый из них демонстрировал определенные преимущества перед предыдущим поколением.

Алектиниб удостоился статуса «прорывная терапия», присвоенного FDA для ускоренной регистрации в качестве препарата второй линии после прогрессии на кризотинибе.

При этом особенностью алектиниба является накопление в ликворе, позволяющее проявить противоопухолевую эффективность в группе пациентов с метастазами в головной мозг [11].

Кроме того, рандомизированные клинические исследования указали на явное преимущество алектиниба в первой линии. Исследование ALEX, в свою очередь, показало беспрецедентную выживаемость без прогрессирования (ВБП) в 34,8 мес., а также снижение риска прогрессирования на 57% по сравнению с кризотинибом [12]. Комбинация ВБП с высокой частотой противоопухолевых ответов сделала препарат привлекательной опцией для лечения ALK-позитивных опухолей легкого.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республиканском клиническом онкологическом диспансере (ГАУЗ РКОД МЗ Республики Башкортостан) таргетная терапия ALK-положительных пациентов НМРЛ – это относительно новое явление. Долгое время ALK-диагностика и таргетная терапия были малодоступны на территории Республики Башкортостан. Однако в последние годы благодаря федеральным программам развития и поддержки учреждений, занимающихся молекулярно-генетической диагностикой, стало возможным как определение всех драйверных мутаций, так и применение препаратов, их ингибирующих.

В данной работе мы хотим поделиться опытом анти-ALK-терапии в ГАУЗ РКОД МЗ РБ и представить клинический случай.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

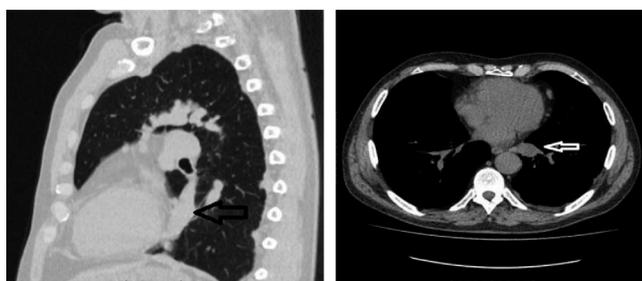
Больной А., 65 лет, в апреле 2019 г. обратился в поликлинику по месту жительства. На момент обращения пациент отмечал жалобы на потерю веса, одышку, слабость, боли в грудной клетке и спине. На рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) было определено объемное образование левого легкого.

Пациент направлен в ГАУЗ РКОД МЗ РБ с подозрением на опухоль легкого. В анамнезе у пациента отмечалось цереброваскулярное заболевание, церебральный атеросклероз. В 2018 г. перенес инфаркт миокарда, в связи с чем в последующем из-за имеющегося электрофизиологического разобщения между предсердиями и желудочками (атриовентрикулярная блокада) установлен кардиостимулятор (водитель ритма). Рассматриваемый пациент в связи с перенесенными заболеваниями и установленным кардиостимулятором должен соблюдать некоторые ограничения по применению для исследования МРТ. По анамнезу

пациент определен как некурильщик. На базе РКОД пациент прошел обследование с определением распространенности опухолевой ткани и морфологической верификацией. Пациенту проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и фибробронхоскопия. 24 апреля 2019 г. выполнена видеоторакоскопическая биопсия опухоли плевры слева.

По результатам гистологического исследования от 29.04.2019 определена низкодифференцированная аденокарцинома легкого. Учитывая клинические данные, КТ-картину (рис. 1), установлена стадия IV, T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>1</sub>, канцероматоз плевры.

- **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки перед химиотерапией (опухоль показана стрелкой)
- **Figure 1.** Chest CT scan before chemotherapy (the tumour is indicated by the arrow)



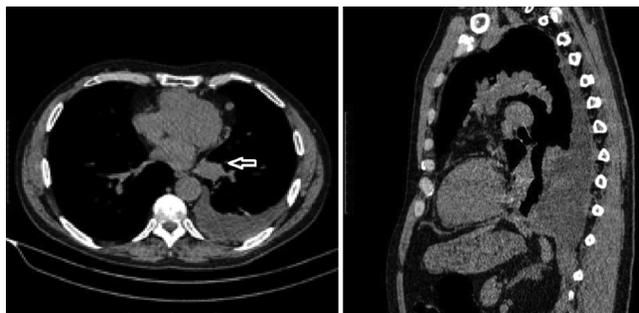
На этапе обследования нижней доли левого легкого S8 определялось объемное образование размерами 30 x 20 x 31 мм, с неровными контурами, мягкотканной структуры, плотностью +40 ед.Х. Также дифференцированы множественные сходные очаги по костальной плевре левого легкого размерами от 5 до 15 мм, частично сливающиеся между собой (рис. 1).

В соответствии с клиническими рекомендациям по диагностике и лечению больных неплоскоклеточным раком легкого [13], необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на наличие активирующих мутаций, в т. ч. транслокации ALK. При выявлении активирующих мутаций оптимальным является назначение таргетной терапии, а в период ожидания результатов молекулярно-генетического тестирования рекомендована химиотерапия [13, 14].

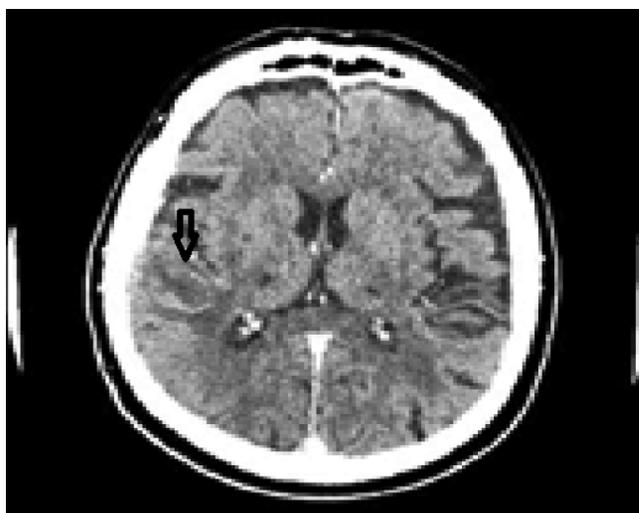
Полученный опухолевый материал был отправлен на молекулярно-генетическую диагностику, а пациенту назначена химиотерапия в режиме карбоплатин АУС 6 + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 21 день. В период с 30.04.2019 по 11.06.2019 выполнено 3 курса рекомендованной химиотерапии. На контрольном КТ-исследовании ОГК от 22.06.2019 отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров первичного очага до 38 x 23 x 33 мм, увеличения количества очагов по костальной плевре левого легкого, появление левостороннего плеврального выпота (рис. 2).

В июне 2019 г. пациент начал отмечать головные боли. Выполнено КТ-исследование головного мозга, где выявлен метастатический очаг. На рис. 3 представлен результат КТ головного мозга от 22.06.2019.

- **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки после 3 курсов химиотерапии (опухоль показана стрелкой)
- **Figure 2.** Chest CT scan after 3 courses of chemotherapy (the tumour is indicated by the arrow)



- **Рисунок 3.** Метастатический очаг в правой гемисфере головного мозга (опухоль показана стрелкой)
- **Figure 3.** Metastatic lesion in the right cerebral hemisphere of the brain (the tumour is indicated by the arrow)



На КТ головного мозга в правой гемисфере определяется опухоль размерами 27 x 17 x 22 мм с зоной невыраженного перифокального отека. Пациенту выполнялось КТ головного мозга в связи с ограничением по применению МРТ, обусловленным установкой электрокардиостимулятора.

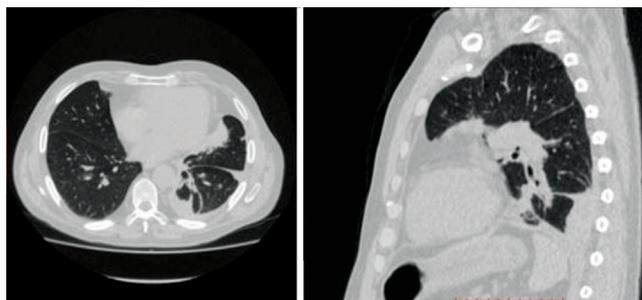
В июне 2019 г. получены результаты молекулярно-генетического тестирования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова – выявлена ALK-транслокация EML4ex6/ALKex20 в опухоли. Ввиду определения ALK-мутации в опухолевой ткани, с учетом данных о препаратах, обладающих превосходящим преимуществом среди ингибиторов тирозинкиназы, пациент с июня переведен на терапию алектинибом в дозе 600 мг 2 раза в сутки. С 2019 г. по настоящее время пациент проходит терапию алектинибом.

На четвертом месяце терапии алектинибом у пациента полностью исчезли головные боли и одышка. Сохранился умеренно выраженный кашель. Каких-либо побочных эффектов от приема алектиниба не зарегистрировано: лабораторные анализы без клинически значимых отклонений, клинически побочные эффекты не зарегистрированы. По данным контрольного КТ-исследования от 25.10.2019 отмечается положительная динамика в виде

уменьшения размеров первичного очага и пораженных лимфоузлов (рис. 4). Зарегистрирован частичный ответ по RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors).

● **Рисунок 4.** Результаты КТ ОГК от 25.10.2019. Частичный ответ по RECIST 1.1

● **Figure 4.** Chest CT scan findings of October 25, 2019. Partial response according to RECIST 1.1



На фоне проводимой терапии алектинибом отмечалось уменьшение размеров основного очага до 18 x 15 x 16 мм, уменьшение размеров и количества метастатических очагов по плевре, уменьшение левостороннего плеврального выпота.

На контрольном обследовании метастазов в головном мозге – КТ головного мозга от 25.10.2019 – зарегистрирована стабилизация заболевания (рис. 5).

При описании КТ головного мозга с внутривенным болюсным усилением от 25.10.2019 в задних отделах правой височной доли визуализировалось объемное образование размерами 25 x 13 x 18 мм с зоной умеренного перифокального отека, несколько неровными контурами, активной васкуляризацией по периферии.

● **Рисунок 5.** КТ-контроль головного мозга после 4 мес. терапии алектинибом

● **Figure 5.** Brain CT scan after 4 months of alectinib therapy

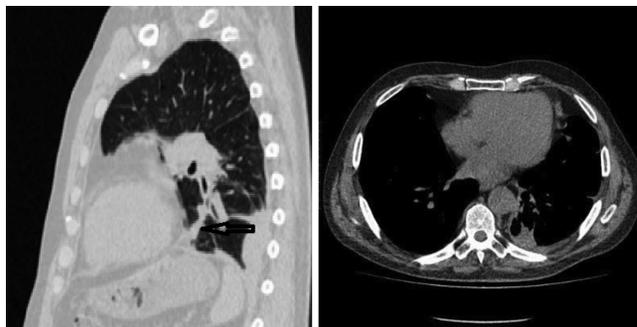


Клинически отмечалось исчезновение всех связанных с опухолевой прогрессией симптомов: одышки, кашля, головных болей.

На контрольном исследовании от 30.06.2020 определяется исчезновение метастатических очагов по плевре. Отмечается стабилизация размеров основного очага до 15 x 13 x 13 мм (рис. 6).

● **Рисунок 6.** КТ ОГК после 1 года терапии алектинибом. Частичный ответ по RECIST 1.1

● **Figure 6.** Chest CT scan after 1 year of alectinib therapy. Partial response according to RECIST 1.1



На контрольном КТ-обследовании головного мозга от 30.06.2020 зарегистрирована стабилизация заболевания (рис. 7).

На КТ головного мозга с внутривенным болюсным усилением от 30.06.2020 в задних отделах правой височной доли сохраняется объемное образование. Размеры метастатического очага 24 x 13 x 17 мм, с зоной умеренного перифокального отека, несколько неровными контурами, активной васкуляризацией по периферии.

● **Рисунок 7.** КТ головного мозга через 1 год после начала терапии алектинибом. Частичный ответ по RECIST 1.1

● **Figure 7.** Brain CT scan 1 year after the initiation of alectinib therapy. Partial response according to RECIST 1.1



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент более 12 мес. находится на терапии алектинибом. За это время зарегистрирован частичный ответ, отмечено улучшение функционального статуса пациента и отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Представленный клинический случай показывает эффективность применения ингибиторов тирозинкиназ 3-го поколения при запущенной форме аденокарциномы с ALK-транслокацией. Несмотря на то что в целом эффекты терапии алектинибом вполне ожидаемы, клинические примеры ценны для практикующих онкологов, т. к. расширяют представление об опыте применения анти-ALK-терапии.

В случае развития клинически значимых побочных эффектов или при прогрессировании заболевания будет рассмотрена комбинация, включающая карбоплатин, атезолизумаб, паклитаксел и бевацизумаб, продемонстрировавшая неплохие результаты у пациентов в первой линии терапии НМРЛ независимо от EGFR- или ALK-мутации [15]. Некоторые литературные источники также описывают предпосылки эффективности церитиниба после прогрессии на алектинибе [16, 17]. В случае невозможности применения стандартной цитотоксической терапии вышеназванный вариант может быть рассмотрен врачебной комиссией при планировании последующей тактики лечения.

Поступила / Received 28.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020

Принята в печать / Accepted 16.10.2020

## Список литературы / References

1. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1–19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1\_1.
2. Barlesi F., Mazieres J., Merlio J.P., Debievre D., Mosser J., Lena H. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016;387(10026):1415–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
3. Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imyanov E., Gikalov M., Savelov N. et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer.* 2017;103:17–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.001.
4. Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):36–54. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
5. Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M., Digumarthy S.R., Costa D.B., Heist R.S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4247–4253. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6993.
6. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167–2177. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
7. Zhang I., Zaorsky N.G., Palmer J.D., Mehra R., Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e510–e521. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00013-3.
8. Shaw A.T., Kim D.W., Mehra R., Tan D.S., Felip E., Chow L.Q. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1311107.
9. Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W., Felip E., Chow L.Q.M., Camidge D.R. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):452–463. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2.
10. Nishio M., Felip E., Orlov S., Park K., Yu C.J., Tsai C.M. et al. Final Overall Survival and Other Efficacy and Safety Results From ASCEND-3: Phase II Study of Ceritinib in ALK-Positive Patients With ALK-Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):609–617. doi: 10.1016/j.jtho.2019.11.006.
11. Burudpakdee C., Wong W., Seetassith A., Corvino F.A., Yeh W., Gubens M. Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;119:103–111. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.03.008.
12. Gadgeel S., Peters S., Mok T., Shaw A.T., Kim D., Ou S.I. et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018;29(11):2214–2222. doi: 10.1093/annonc/mdy405.
13. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю. и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации.* М.; 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/900>.
14. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov Yu.M., Vladimirova L.Yu. et al. *Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical recommendations.* Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/900>.
15. Ryser C.O., Diebold J., Gautschi O. Treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: update and perspectives. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(1):8–12. doi: 10.1097/CCO.0000000000000494.
16. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
17. Makuuchi Y., Hayashi H., Haratani K., Tanizaki J., Tanaka K., Takeda M. et al. A case of ALK-rearranged non-small cell lung cancer that responded to ceritinib after development of resistance to alectinib. *Oncotarget.* 2018;9(33):23315–23319. doi: 10.18632/oncotarget.25143.
18. Yoshida H., Kim Y.H., Ozasa H., Sakamori Y., Tsuji T., Nomizo T. et al. Efficacy of Ceritinib After Alectinib for ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo.* 2018;32(6):1587–1590. doi: 10.21873/invivo.11418.

## Информация об авторах:

**Султанбаев Александр Валерьевич**, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Мусин Шамиль Исмагилович**, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin\_shamil@mail.ru

**Меньшиков Константин Викторович**, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

**Насретдинов Айнура Фанатович**, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Ибрагимов Булат Айдарович**, врач-рентгенолог отдела интраскопии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-4586-7375; e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Нигматуллин Артур Галеевич**, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-4326-276X; e-mail: Antibiotikmed@mail.ru

**Аюпов Рустем Талгатович**, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

**Измайлов Адель Альбертович**, д.м.н., профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorr.ru

**Султанбаева Надежда Ивановна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru

#### **Information about the authors:**

**Aleksandr V. Sultanbaev**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Shamil I. Musin**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Chair of Oncology and Pathology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin\_shamil@mail.ru

**Konstantin V. Menshikov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Oncology with oncology and pathology courses of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; Oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

**Ainur F. Nasretidinov**, Oncologist at the Outpatient department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Bulat A. Ibragimov**, Radiologist in the interscope department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-4586-7375; e-mail: rkodrb@yandex.ru

**Arthur G. Nigmatullin**, Oncologist at the Outpatient Surgery Department No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-4326-276X; e-mail: Antibiotikmed@mail.ru

**Rustam T. Ayupov**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

**Adel A. Izmailov**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Chair of Urology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; chief medical officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorr.ru

**Nadezda I. Sultanbaeva**, Oncologist at the Department of anticancer drug therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru