

Клинический случай

Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. Обзор литературы и клиническое наблюдение

Д.А. Филоненко✉, Б.М. Медведева, А.А. Мещеряков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

✉shubina_d@mail.ru

Аннотация

Для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) применяются три препарата: иматиниб, сунитиниб и регорафениб. В январе 2020 г. появился еще один препарат – авапритиниб (BLU-285, Айвакит). Авапритиниб – новый селективный тирозинкиназный ингибитор, блокирующий *PDGFRA* и *KIT*-мутации. На основании исследования NAVIGATOR авапритиниб одобрен FDA для лечения ГИСО с мутациями в экзоне 18, в том числе при мутации D842V. Авапритиниб включен в рекомендации NCCN в 1-ю линию при мутации D842V. По данным литературы описаны лишь единичные случаи эффекта при мутации D842V при применении иматиниба и регорафениба. Авапритиниб – первый препарат, обладающий высокой противоопухолевой активностью при мутации D842V. Авапритиниб высокоэффективен и при вторичных мутациях, что объясняет его активность в ≥ 4 линиях лечения. В нашей статье мы приводим результаты исследования NAVIGATOR и клиническое наблюдение применения авапритиниба у пациента с метастатической ГИСО в 6-й линии лечения. На фоне терапии достигнута частичная регрессия, длительность которой составила 9 мес. Самыми ранними побочными эффектами были периорбитальные отеки и повышенное слезотечение. Через 3 мес отмечена гематологическая токсичность, что потребовало коррекции дозы авапритиниба.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, *PDGFRA*, авапритиниб, BLU-285, Айвакит.

Для цитирования: Филоненко Д.А., Медведева Б.М., Мещеряков А.А. Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 96–100. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200409

Clinical Case

Avapritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case

Daria A. Filonenko✉, Bela M. Medvedeva, Andrey A. Meshcheryakov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

✉shubina_d@mail.ru

Abstract

We have three drugs for treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST): imatinib, sunitinib and regorafenib. Avapritinib (Ayvakit, BLU-285) is one more drug that was approved in January 2020. Avapritinib is a new selective tyrosine kinase inhibitor of *PDGFRA* and *KIT* mutations. Based on NAVIGATOR trial avapritinib was approved by FDA for treatment of *PDGFRA* exon 18 mutant GIST including D842V. Avapritinib was included in NCCN guidelines in the first line therapy *PDGFRA* D842V mutant GIST. There are only several cases describe imatinib and regorafenib efficacy in D842V mutation in the literature. Avapritinib is the first drug with high efficacy in D842V mutant GIST. Avapritinib has high efficacy against second mutations that explain its activity in ≥ 4 lines of treatment. This article summarizes the results of NAVIGATOR trial and describes a clinical case of the patient with advanced GIST who received avapritinib in 6th line of treatment. Partial response was achieved that lasted 9 months. The earliest side effects were periorbital edema and increased lacrimation. Three months later the dose of avapritinib was reduced because of hematological toxicity.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, *PDGFRA*, avapritinib, BLU-285, Ayvakit.

For citation: Filonenko D.A., Medvedeva B.M., Meshcheryakov A.A. Avapritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 96–100. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200409

Введение

Для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) применяются три препарата: иматиниб, сунитиниб и регорафениб. В январе 2020 г. к этому списку добавился еще один препарат – авапритиниб (BLU-285, Avuakit), который одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения пациентов с метастатическими ГИСО с мутациями в экзоне 18 гена *PDGFRA* [1]. Мутации *PDGFRA* не превышают 10%. Наиболее часто, до 90% случаев, мутации локализируются в экзоне 18 *PDGFRA*, 2/3 из них составляет мутация D842V (рис. 1) [2, 3].

Локализация мутаций играет предиктивную роль для терапии тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). Все мутации в экзоне 18 *PDGFRA*, кроме D842V, чувствительны к терапии зарегистрированными ТКИ. По данным литературы, описаны лишь единичные случаи эффекта при мутации D842V при применении иматиниба [4] и регорафениба [5]. Авапритиниб – первый препарат, обладающий высокой противоопухолевой активностью при мутации D842V.

Авапритиниб разработан небольшой американской фармацевтической компанией Bluprint Medicine для лечения ГИСО и системного мастоцитоза. Основные мишени для авапритиниба – мутация D816V в экзоне 17 *KIT* и мутация D842V в экзоне 18 *PDGFRA*. Мутация D816V гена *KIT*, как правило, – вторичная мутация, которая приводит к резистентности ГИСО к иматинибу, сунитинибу и регорафенибу. Мутация D842V гена *PDGFRA* – первичная мутация. Авапритиниб обладает высокой противоопухолевой активностью при перечисленных мутациях: ингибирующая концентрация (IC50) у авапритиниба менее 1 нМ, а для остальных ТКИ IC50 измеряется сотнями и тысячами нМ (табл. 1) [6].

Авапритиниб – мультикиназный ингибитор, который обладает широким спектром действия в отношении как первичных, так и вторичных мутаций, что и объясняет его активность в поздних линиях лечения (рис. 2). Например, ингибирующая концентрация авапритиниба при делеции 557-558 в экзоне 11 *KIT* (самая частая первичная мутация) составляет 0,6 нМ, что также ниже, чем для других ТКИ.

Исследование NAVIGATOR (BLU-285-1101) – исследование I фазы, на основании которого авапритиниб был одобрен к применению у больных с метастатическими ГИСО при мутациях в экзоне 18 *PDGFRA*.

В исследование включены 250 пациентов. Рекомендуемая доза к применению составила 300/400 мг/сут. Эффект лечения оценен у 164 пациентов. При оценке эффекта все пациенты подразделялись на 2 группы: группа с мутациями в экзоне 18 *PDGFRA* и группа с другими мутациями в поздних линиях лечения (≥ 4) [7–11].

Эффективность авапритиниба при мутациях *PDGFRA* в экзоне 18

Эффект лечения в подгруппе с мутациями в экзоне 18 *PDGFRA* оценен у 43 пациентов, у 38 из которых выявлена мутация D842V; 5 пациентов из 38 получили авапритиниб в 1-й линии лечения, остальные 33 пациента получили авапритиниб в качестве 2-й и последующих линий терапии. Объективный ответ отмечен у 83,7%, контроль болезни – у 95,3% пациентов (табл. 2). При медиане наблюдения 10,9 мес медиана времени до прогрессирования и медиана длительности ответа не достигнуты. Следует отметить, что 61% получали терапию авапритинибом более 6 мес.

Таблица 1. Ингибирующая концентрация для ТКИ
Table 1. Inhibitory concentration for TBS

	D842V экзон 18 PDGFRA	D816V экзон 17 KIT	Del 557-558 экзон 11 KIT
	IC50 (нМ)	IC50 (нМ)	IC50 (нМ)
Авапритиниб	0,24	0,27	0,6
Иматиниб	656	8481	12
Сунитиниб	118	191	7
Регорафениб	825	3619	17

Эффективность авапритиниба при других мутациях в ≥ 4 линиях лечения

В данной подгруппе пациентов эффект лечения оценен у 121 пациента. Объективный ответ составил 19%, контроль болезни – 38% (табл. 3). При медиане наблюдения 10,8 мес длительность ответа составила 10,2 мес, медиана времени без прогрессирования – 3,7 мес. У 61% больных длительность ответа была 6 мес и больше.

Исследование NAVIGATOR демонстрирует высокую эффективность авапритиниба при применении в ≥ 4 линиях у пациентов с ГИСО с другими мутациями генов *KIT* и *PDGFRA*, что важно, так как сегодня нет лекарств для лечения таких пациентов: контроль болезни достигнут у 38% пациентов, в том числе одна полная и 22 частичных регрессий.

Авапритиниб в ранних линиях лечения

Учитывая высокую эффективность в поздних линиях лечения, авапритиниб изучался во 2 и 3-й линиях лечения – исследование III фазы VOYAGER (BLU-285-130), в котором сравнивается авапритиниб и регорафениб (1:1) [12, 13]. Известны предварительные результаты, в исследовании достигнута первичная конечная цель – время до прогрессирования. В исследование включили 476 пациентов: в группу авапритиниба – 240 пациентов, в группу регорафениба – 236 пациентов. Авапритиниб обладал меньшей эффективностью по сравнению с регорафенибом при оценке медианы времени до прогрессирования: 5,6 и 4,2 мес соответственно. Однако следует отметить, что объективный ответ выше при применении авапритиниба по сравнению с регорафенибом – 17 и 7% соответственно [14].

Планируется проведение другого исследования по сравнению авапритиниба и сунитиниба во 2-й линии лечения (исследование COMPASS).

Нежелательные явления

Наиболее частыми нежелательными явлениями всех степеней (частота $\geq 20\%$) у пациентов, получавших авапритиниб, были отеки, тошнота, усталость/астения, когнитивные нарушения, рвота, снижение аппетита, диарея, изменение цвета волос, слезотечение, боли в животе, запоры, сыпь и головное окружение. Самыми частыми побочными эффектами 3/4-й степеней были анемия, слабость, боли в животе и повышение билирубина (табл. 4).

Рис. 1. Частота мутаций генов *KIT*, *PDGFRA*: а – *KIT*, *PDGFRA*, б – *PDGFRA*, в – экзон 18 *PDGFRA*.

Fig. 1. Frequency of *KIT* and *PDGFRA* mutations: а – *KIT*, *PDGFRA*, б – *PDGFRA*, в – exon 18 of *PDGFRA*.

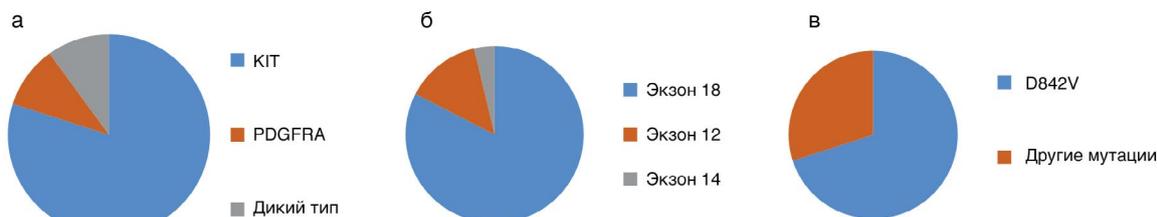
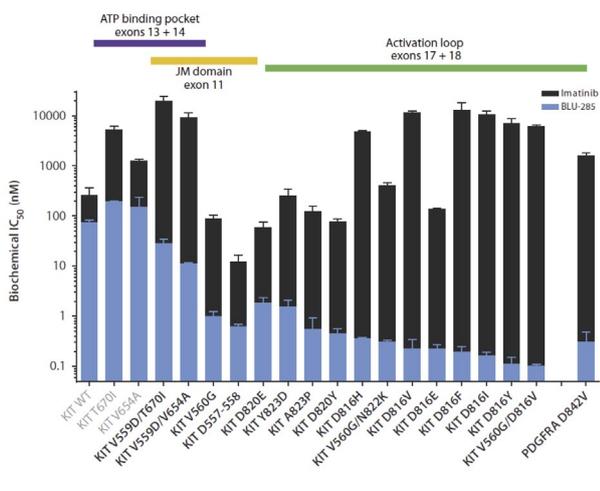


Рис. 2. Ингибирующая концентрация авапритиниба при различных первичных/вторичных мутациях.
Fig. 2. Inhibitory concentration of avapritinib in case of having various primary/secondary mutations.



Отмена терапии в связи с нежелательными явлениями выполнена у 8,3% пациентов, в том числе у 2% – в связи с когнитивными нарушениями.

Особого внимания заслуживает влияние авапритиниба на центральную нервную систему. Авапритиниб может вызывать внутричерепное кровоизлияние и когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения проявлялись расстройствами памяти, головокружением, галлюцинациями, нарушением сна, настроения и речи. Согласно инструкции к препарату, при первом появлении побочного эффекта 1, 2-й степени рекомендуется временно приостановить терапию и в случае разрешения продолжить со снижением дозы авапритиниба на один дозовый уровень. При повторном возникновении или при возникновении побочного эффекта 3, 4-й степени рекомендуется прекратить терапию авапритинибом. Внутричерепное

кровоизлияние отмечено у 1% пациентов. У 0,9% пациентов внутричерепное кровоизлияние привело к прекращению терапии, у 1,2% потребовало снижения дозы авапритиниба.

В нашем отделении комбинированных методов лечения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» 4 пациента получают терапию авапритинибом в рамках программы расширенного доступа Compassion use program (CUP). Мы приводим результаты лечения пациента авапритинибом после стандартной терапии.

Клиническое наблюдение

Пациент О., 15.05.1970, 48 лет, обратился в онкологический центр в 2007 г. по поводу ГИСО забрюшинного пространства. В мае 2006 г. выполнено удаление опухоли забрюшинного пространства размерами 20x22 см. При морфологическом исследовании выявлена ГИСО веретенноклеточного строения с 28 митозами в 50 полях зрения, при иммуногистохимическом исследовании – экспрессия CD 117 (3+). При молекулярно-генетическом исследовании – делеция гена *KIT* в экзоне 11 557-558. Пациент получал терапию иматинибом в течение 2 мес. Через 10 мес после хирургического лечения (март 2007 г.) выявлены метастазы по брюшине. Начат прием иматиниба 400 мг/сут. На фоне терапии отмечена частичная регрессия. Через 4,5 года (ноябрь 2011 г.) появились новые метастазы по брюшине, и доза иматиниба была увеличена до 800 мг/сут. На фоне лечения (3 мес) отмечена стабилизация болезни. В апреле 2012 г. выполнены резекция большого сальника, удаление опухолевых узлов по брюшине (оптимальная циторедуктивная операция). При морфологическом исследовании – веретенноклеточная стромальная опухоль, при молекулярно-генетическом исследовании выявлена вторичная мутация *KIT* – точечная замена Y823D в экзоне 17. В течение 8 мес (с апреля по декабрь 2012 г.) был продолжен прием иматиниба 400 мг/сут. В декабре выявлены новые метастазы по брюшине, повторно увеличена доза иматиниба до 800 мг/сут. Однако при первом обследовании, через 3 мес, отмечен рост метастазов.

С февраля по май 2013 г. пациенту проводилось лечение суинитинибом 50 мг/сут в режиме 4/2, на фоне которого от-

Таблица 2. Эффективность авапритиниба в подгруппе больных с мутациями PDGFRA в экзоне 18
Table 2. Efficacy of avapritinib in the subgroup of patients with PDGFRA exon18 mutations

Эффект	300/400 мг (n=43); n (%)
Полная регрессия	3 (7,0%)
Частичная регрессия	33 (76,7%)
Стабилизация болезни	6 (14%)
Прогрессирование болезни	1 (2,3%)
Контроль болезни	41 (95,3%)

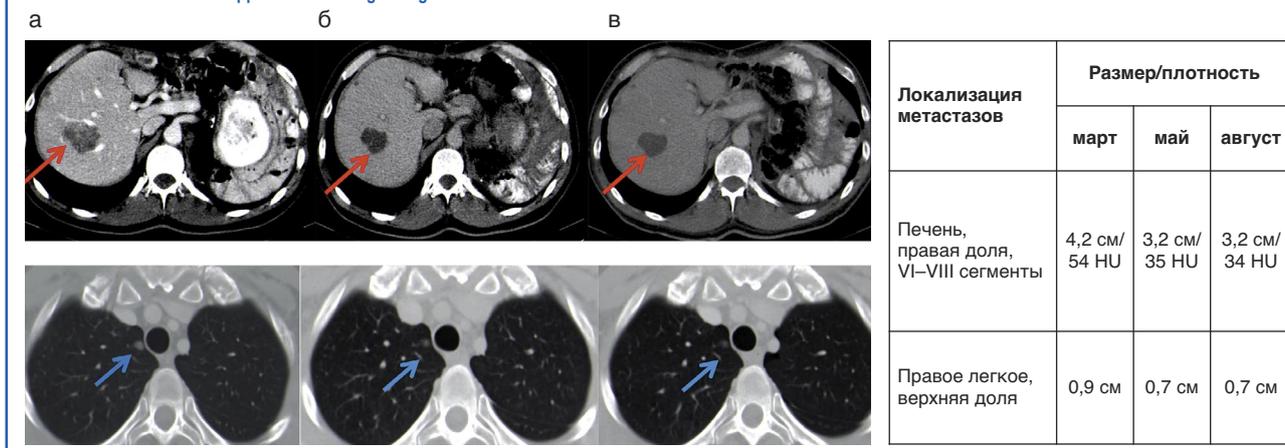
Таблица 3. Эффективность авапритиниба при других мутациях в поздних линиях лечения
Table 3. Efficacy of avapritinib in case of having other mutations in late-line treatment

Эффект	300/400 мг (n=121); n (%)
Полная регрессия	1 (0,8%)
Частичная регрессия	22 (18,2%)
Стабилизация болезни	6 (14%)
Прогрессирование болезни	23 (19%)
Контроль болезни	46 (38%)

Таблица 4. Побочные эффекты авапритиниба
Table 4. Side effects of avapritinib

Нежелательное явление	Все степени	≥3 степени
Тошнота	131 (64,2%)	5 (2,5%)
Слабость	113 (55,4%)	15 (7,4%)
Анемия	102 (50%)	58 (28,4%)
Когнитивные нарушения • расстройства памяти • когнитивные расстройства • галлюцинации • энцефалопатия	84 (41,2%) 29,4% 10,8% 7,4% 1,5%	8 (3,9%) – – – –
Периорбитальные отеки	83 (40,7%)	
Рвота	78 (38,2%)	4 (2,0%)
Снижение аппетита	77 (37,7%)	6 (2,9%)
Диарея	76 (32,8%)	–
Слезотечение	67 (32,8%)	–
Периферические отеки	63 (30,9%)	–
Отеки лица	50 (24,5%)	–
Запоры	46 (22,5%)	
Головокружение	45 (22,1%)	
Изменение цвета волос	43 (21,1%)	
Повышение билирубина	43 (21,1%)	9 (4,4%)
Боли в животе	4 (20,1%)	11 (5,4%)
Головные боли	34 (16,7%)	–
Диспноэ	34 (16,7%)	–
Диспепсия	32 (15,7%)	–
Гипокалиемия	32 (15,7%)	6 (2,9%)
Расстройство вкуса	31 (15,2%)	–

Рис. 3. Компьютерная томография в динамике (а – март 2019 г., б – май 2019 г., в – август 2019 г.), контрольный метастаз в правой доле печени в VI–VIII сегментах, контрольный метастаз в верхней доле правого легкого.
 Fig. 3. Dynamic computer tomography (a – March 2019, b – May 2019, c – August 2019), to control metastasis in the right lobe in segments VI–VIII of the liver, to control metastasis in the upper lobe of the right lung.



мечены дальнейший рост и появление новых метастазов по брюшине. С июля 2013 по февраль 2016 (2,5 года) пациент принимал регорафениб, отмечена частичная регрессия. В связи с дальнейшим прогрессированием болезни (с апреля по октябрь 2016 г.) в течение 10 мес пациент принимал пазопаниб в дозе 400 мг два раза в сутки. Отмечен постепенный рост контрольных метастазов по брюшине и в печени.

В июне 2016 г. пациент принял участие в клиническом исследовании понатиниба. В течение 18 мес проводилась терапия понатинибом 30 мг/сут со стабилизацией болезни. В январе 2018 г. – рост метастазов по брюшине, в печени, появление новых метастазов по брюшине (конгломераты до 12 см в диаметре). В связи со сдавлением мочевого пузыря и выраженным болевым синдромом в июне 2018 г. выполнено удаление метастазов по брюшине (остаточная опухоль – метастазы в печени) и далее до января 2019 г. был продолжен прием понатиниба.

В январе 2019 г. у пациента появились жалобы на боли в груди, которые были связаны с метастатическим поражением грудины с внескостным компонентом. На метастаз в грудины проведена лучевая терапия, локально суммарная очаговая доза 33 Гр на тело грудины.

В марте 2019 г. выявлены дальнейшее прогрессирование болезни, метастазы в легких, увеличение количества и размеров метастазов в печени.

С марта 2019 г. пациент начал терапию авапритинибом 300 мг/сут в 6-й линии. Через 3 мес терапии размеры и плотность контрольных метастазов в печени уменьшились

и уменьшились размеры метастазов в легких – достигнута частичная регрессия (рис. 3).

Эффект сохранялся до декабря 2019 г. (9 мес). Самыми ранними побочными эффектами были периорбитальные отеки и повышенное слезотечение. Через 3 мес отмечена гематологическая токсичность, что потребовало коррекции дозы до 200 мг/сут. В сентябре 2019 г. отмечены когнитивные нарушения – кратковременное нарушение памяти. Лечение пациента О. суммировано в табл. 5.

В феврале 2020 г. пациент умер от прогрессирования болезни. Общая продолжительность жизни пациента О. с метастатической ГИСО составила 13 лет.

Заключение

На основании результатов исследования NAVIGATOR в рекомендации NCCN авапритиниб включен в 1-ю линию лечения ГИСО с мутацией D842V в экзоне 18 *PDGFR* [15].

Не нужно забывать об эффективности авапритиниба при вторичных мутациях. Это позволяет лечить больных в 4-й линии терапии.

В нашем клиническом наблюдении авапритиниб применялся в 6-й линии лечения, что позволило увеличить продолжительность жизни пациента на 9 мес.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Таблица 5. Лечение пациента О.
Table 5. The treatment of patient O.

Линия	Длительность	Эффект
1-й линия – иматиниб 400 мг/сут	54 мес (4,5 года)	Частичная регрессия
Иматиниб 800 мг/сут	3 мес	Стабилизация
<i>Циторедуктивная операция (R0) + иматиниб адьювантно</i>		
2-я линия – сунитиниб 50 мг/сут	3 мес	Прогрессирование
3-я линия – регорафениб 160 мг/сут	30 мес (2,5 года)	Частичная регрессия
4-я линия – пазопаниб 800 мг/сут	6 мес	Стабилизация
5-я линия – понатиниб 30 мг/сут	10 мес	Частичная регрессия
<i>Циторедуктивная операция (R1)</i>		
Понатиниб 30 мг/сут	7 мес	
6-я линия – авапритиниб 300–200 мг/сут	9 мес	Частичная регрессия
Продолжительность жизни – 13 лет (156 мес)		

Литература/References

1. FDA prescribing information AIVAKIT (avapritinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2020.
2. Corless CL, Schroeder A, Griffith D et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23 (23): 5357.
3. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4458–64.
4. Sheima Farag, Neeta Somaiah et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. *Eur J Cancer* 2017; 76: 76–83.
5. Grellety T, Kind M et al. Clinical activity of regorafenib in PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumor. *Future Science OA* 2015; 1 (4).
6. Evans EK et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFRA mutations. *Sci Transl Med* 2017; 9: 1–11.
7. Heinrich M, von Mehren M, Jones RL et al. Avapritinib is highly active and well tolerated in patients with advanced GIST driven by a diverse variety of oncogenic mutations in KIT and PDGFRA. *CTOS Annual Meeting*; 2018; Rome, Italy.
8. Heinrich M, Jones R, Von Mehren M et al. Clinical response to avapritinib by RECIST and Choi Criteria in ≥4th Line and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST) (oral presentation). In: *Connective Tissue Oncology Society annual meeting*. 2019.
9. Heinrich MC, Jones RL, Von Mehren M, et al. Clinical activity of avapritinib in > fourth-line (4L+) and PDGFRA exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST) (abstract no. 11022 and poster). *J Clin Oncol Conf* 2019; 37 (Suppl. 15).
10. George S, Bauer S, Jones RL et al. Correlation of ctDNA and response in patients (pts) with PDGFRA D842 GIST treated with avapritinib (abstract no. 1623P and poster). *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8): viii584.
11. Joseph CP, Abaricia SN, Angellis MA et al. Avapritinib for the treatment of GIST: analysis of efficacy, safety, and patient management strategies at the recommended phase 2 dose (abstract no.3258000 and poster). In: *Connective Tissue Oncology Society annual meeting*. 2019.
12. *Clinical Trials.gov*. (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03465722*.
13. Bauer S, George S, Kang Y-K et al. 1662TIPVOYAGER: an open-label, randomised, phase III study of avapritinib vs regorafenib in patients (pts) with locally advanced (adv) metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8): mdy299.058.
14. Эп. пецыс: Blueprintmedicines.com/news-releases/news-release-details/blueprint-medicines-announces-top-line-results-phase-3-voyage [Available from: Blueprintmedicines.com/news-releases/news-release-details/blueprint-medicines-announces-top-line-results-phase-3-voyage (in Russian).]
15. *NCCN Guidelines. Soft tissue sarcoma. Version 1.2020. National Comprehensive Cancer Network Portal. nccn.org*

Информация об авторах / Information about the authors

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: shubina_d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

Медведева Бэла Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. рентгенодиагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: m-diagnostica@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1779-003X

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: a_meshcheryakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6009-653X

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: shubina_d@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Bela M. Medvedeva – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: m-diagnostica@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1779-003X

Andrey A. Meshcheryakov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: a_meshcheryakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6009-653X

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020