

Для цитирования: Черткова А.И., Славина Е.Г., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г., Шоуа Э.К., Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Мещеряков А.А. Взаимосвязь NKT-клеток и активированных CD25⁺ лимфоцитов периферической крови с продолжительностью безрецидивной и общей выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(6): 66–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-66-72.

For citation: Chertkova A.I., Slavina E.G., Zabolotina T.N., Kadagidze Z.G., Shoua E.K., Gordееva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G., Ganshina I.P., Meshcheryakov A.A. Association of NKT- and activated CD25⁺ peripheral blood lymphocytes with disease free and overall survival of triple negative breast cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(6): 66–72. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-66-72.

ВЗАИМОСВЯЗЬ NKT-КЛЕТОК И АКТИВИРОВАННЫХ CD25⁺ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Черткова¹, Е.Г. Славина¹, Т.Н. Заботина¹, З.Г. Кадагидзе¹,
Э.К. Шоуа¹, О.О. Гордеева¹, И.В. Колядина², Л.Г. Жукова³,
И.П. Ганьшина¹, А.А. Мещеряков¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия¹
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: tatzabolotina@yandex.ru¹
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия²
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1²
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»
Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия³
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86³

Аннотация

Введение. Ранее мы обнаружили, что снижение количества NKT-клеток и активированных CD25⁺ лимфоцитов периферической крови до начала неoadъювантной химиотерапии ассоциировалось с повышением вероятности прогрессирования заболевания у больных трижды негативным раком молочной железы II и III стадии. **Цель исследования** – изучение взаимосвязи исходного количества NKT- и CD25⁺ лимфоцитов периферической крови с безрецидивной и общей выживаемостью больных трижды негативным раком молочной железы, получивших неoadъювантную химиотерапию цисплатином и паклитакселом и последующее оперативное лечение. **Материал и методы.** В исследование были включены больные трижды негативным раком молочной железы II и III стадии. Период наблюдения составил 36 и 66,9 мес. До начала лечения определяли процент CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (NKT)- и CD25⁺-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ «Статистика 7». Для определения взаимосвязи иммунологических показателей с безрецидивной и общей выживаемостью больных трижды негативным раком молочной железы использовался метод Каплана–Мейера. **Результаты.** Сниженный до начала лечения по сравнению с контролем процент NKT-клеток периферической крови ассоциировался с уменьшением трехлетней безрецидивной выживаемости больных [Me – 20,1 (0,533 и 39,7) мес] по сравнению с больными, у которых процент этих клеток был выше, чем в контроле (Me не достигнута). Статистически значимых различий в трехлетней общей выживаемости между данными группами пациенток не наблюдалось. Исходно сниженное по сравнению с контролем количество CD25⁺ лимфоцитов ассоциировалось как с уменьшением безрецидивной, так и общей выживаемости, по сравнению с больными, у которых количество этих клеток до лечения было выше нормы. Различие в продолжительности безрецидивной и общей выживаемости было еще более выражено при сравнении группы пациенток, у которых одновременно было повышено исходное количество и NKT- и CD25⁺ клеток, с больными, у которых оба показателя были ниже нормы. **Заключение.** Исходное (до начала

химиотерапии) количество NKT-клеток и активированных CD25⁺ лимфоцитов периферической крови, вероятно, может являться предиктивным фактором у больных трижды негативным раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию цисплатином и паклитакселом.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, NKT-клетки, CD25⁺ лимфоциты, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, неoadъювантная химиотерапия.

ASSOCIATION OF NKT- AND ACTIVATED CD25⁺ PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES WITH DISEASE FREE AND OVERALL SURVIVAL OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS

A.I. Chertkova¹, E.G. Slavina¹, T.N. Zabolotina¹, Z.G. Kadagidze¹,
E.K. Shoua¹, O.O. Gordeeva¹, I.V. Kolyadina², L.G. Zhukova³,
I.P. Ganshina¹, A.A. Meshcheryakov¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoe Shosse, 115478, Moscow, Russia1. E-mail: tatzabolotina@yandex.ru
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia²
2/1 Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia²
A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia³
86, Entuziastov Shosse, 1112386, Moscow, Russia³

Abstract

Background. We previously found that a decrease in the number of NKT cells and activated CD25⁺ peripheral blood lymphocytes (PBLs) before neoadjuvant chemotherapy was associated with an increased likelihood of disease progression in patients with locally advanced triple-negative breast cancer (TN BC). The purpose of this study was to determine the relationship between the initial number of NKT and CD25⁺ PBLs and relapse-free survival (RFS)/overall survival (OS) in patients with TN BC who received neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and paclitaxel followed by surgery. **Material and Methods.** The study included patients with stage II and III TN BC. The follow-up time was 36 and 66.9 months. Immediately before chemotherapy, the percentage of CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (NKT) -, CD25⁺- and CD8⁺ PBLs was determined by flow cytometry. Statistical analysis of the data was carried out using the Statistics 7 software package. The Kaplan-Meier method was used to determine the relationship between immunological parameters and RFS/ OS. **Results.** The decreased level of NKT cells before treatment was associated with a decrease in the 3-year RFS [Me: 20.1 (0.533 and 39.7) months] compared to that observed in patients with higher percentage of these cells than in the control (Me was not achieved). There were no statistically significant differences in the 3-year OS between the groups. The initially reduced number of CD25⁺ lymphocytes in comparison with the control was associated with decreased rates of both RFS and OS. The difference in DFS and OS was more significant between the groups of patients who simultaneously had an increased initial number of both NKT and CD25⁺ cells and patients in whom both cell populations were below normal levels. **Conclusion.** The initial (prior to chemotherapy) number of NKT and activated CD25⁺ PBLs can apparently be a predictive factor in TN BC patients, who received neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and paclitaxel.

Key words: triple-negative breast cancer, NKT cells, CD25⁺ lymphocytes, relapse free survival, overall survival, neoadjuvant chemotherapy.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) характеризуется клеточной и молекулярной гетерогенностью и является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин во всем мире. В клинике для прогноза РМЖ используют различные клинико-патологические, молекулярные и генетические факторы, тем не менее исход этого заболевания во многих случаях трудно предсказать. Установление надежных прогностических факторов при РМЖ имеет решающее значение для разработки методов эффективной индивидуальной

помощи пациенткам [1]. Важную роль в контроле над возникновением и ростом злокачественных новообразований играет иммунная система [2, 3]. Появляется все больше свидетельств того, что взаимодействие между иммунными и опухолевыми клетками оказывает значимое влияние на развитие и прогрессирование рака молочной железы [4]. Опухоль индуцирует как локальный, так и системный иммунный ответ, и иммунные клетки, как инфильтрирующие опухоль, так и лимфоциты периферической крови (ПК), могут иметь прогностическое значение [5–7]. Иммун-

ная система пациента активно взаимодействует с различными видами противоопухолевой терапии [8, 9]. Ключевыми эффекторными клетками противоопухолевого иммунитета являются CD8⁺ Т-лимфоциты, положительное прогностическое значение которых продемонстрировано в различных клинических исследованиях [10]. В то же время в ответе на опухоль участвует значительное число лимфоцитарных популяций как адаптивного, так и врожденного иммунитета, которые также могут иметь прогностическое значение. Ранее при изучении субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных с трижды негативным (ТН) РМЖ мы обнаружили, что снижение количества NKT-клеток и активированных CD25⁺ лимфоцитов до начала неоадьювантной химиотерапии ассоциировалось с повышением вероятности прогрессирования заболевания [11]. В данной работе проводилось дальнейшее изучение возможной прогностической значимости этих популяций лимфоцитов у пациенток с ТН РМЖ.

Проведенное в настоящей работе определение взаимосвязи исходного количества NKT-клеток и CD25⁺ лимфоцитов ПК с выживаемостью больных ТН РМЖ, получавших стандартную противоопухолевую терапию, является актуальным и может послужить основой для установления прогностической значимости этих популяций лимфоцитов, а также более точного предсказания исхода заболевания.

Цель исследования – изучить взаимосвязь исходного количества NKT- и CD25⁺ лимфоцитов ПК с продолжительностью безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) больных ТН РМЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию цисплатином и паклитакселом с последующей операцией.

Материал и методы

В исследование было включено 50 больных ТН РМЖ II и III стадии. Медиана возраста составила 50 лет (от 26 до 76 лет). После 4–6 курсов химиотерапии (паклитаксел 80 мг/м², в 1, 8, 15-й дни + цисплатин 75 мг/м², в 1-й день, цикл 28 дней) все пациентки подвергались хирургическому лечению. Период наблюдения составил 36 и 66,9 мес. Данные о прогрессировании заболевания и выживаемости в течение 3-летнего периода были получены относительно 50 (у 24 из них отмечалось прогрессирование заболевания) и 42 (13 из них умерли) пациенток соответственно.

Иммунологическое обследование пациенток (многопараметровый цитометрический анализ на пятипараметровом проточном цитофлуориметре аналитического типа FACSCalibur «Becton Dickinson», США) проводилось непосредственно перед началом химиотерапии. Лимфоциты выделялись по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Для двух-, трех- и четырех-

цветного окрашивания клеток использовали моноклональные антитела, конъюгированные с FITC, PE, PC5 (Bekman Coulter США; «Сорбент», Россия), к следующим маркерам лимфоцитов: CD45, CD3, CD16, CD56, CD25. В группу сравнения (К) вошли практически здоровые женщины соответствующего возраста (n=26). Все пациентки дали информированное согласие на проведение иммунологического обследования.

Для статистического анализа данных использовали пакет статистических программ «Статистика 7». Результаты представлены в виде Me (Медиана) и 95 % доверительного интервала Me (95 % ДИ). Анализ выживания проводили с помощью метода Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживания использовали лог-ранговый критерий (log-rank test) или критерий Кокса–Мантеля (Cox–Mantel test) и F-критерий Кокса (Cox’s F-Test). В качестве точки отсчета для определения уровня каждого иммунологического показателя принимали значение его медианы в контрольной группе Me_{contr} (N). Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты

Исследовалось значение исходного количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NKT-клеток для трехлетней БРВ (n=50) и ОВ (n=42) больных ТН РМЖ, получавших неоадьювантную химиотерапию (паклитаксел + цисплатин) и последующее оперативное лечение. У пациенток, у которых количество NKT-клеток до лечения было ниже контрольного значения, БРВ была статистически значимо уменьшена по сравнению с пациентками, у которых процент этих клеток был выше, чем Me_{contr} (8,7 %). При этом БРВ у больных с количеством NKT-клеток <N составила 20,1 (0,533 и 39,7) мес, а у пациенток с повышенным показателем (≥N) не была достигнута (рис. 1а). Статистически значимых различий в уровне 3-летней ОВ не наблюдалось (рис. 1б). В обоих случаях медиана не была достигнута, однако отмечалась тенденция к более выраженному различию в величине ОВ между группами на более поздних сроках наблюдения. Исходное снижение по сравнению с контролем (Me_{contr} 10,7 %) количества лимфоцитов, экспрессирующих активационный маркер CD25, ассоциировалось со статистически значимым уменьшением как БРВ (n=47), так и ОВ (n=39) [БРВ: 13,1 (7,7 и 18,5); ОВ: Me не достигнута] по сравнению с пациентками, у которых этот показатель был выше контрольного значения (Me БРВ и ОВ в этой группе не достигнуты) (рис. 2а, б). Различия в продолжительности БРВ и ОВ (n=32) было еще более выражено при сравнении группы пациенток, у которых одновременно было повышено исходное количество и NKT- и CD25⁺ клеток, с больными, у которых оба показателя были ниже нормы. Срок наблюдения в данном случае составил 66,9 мес. (рис. 3а, б).

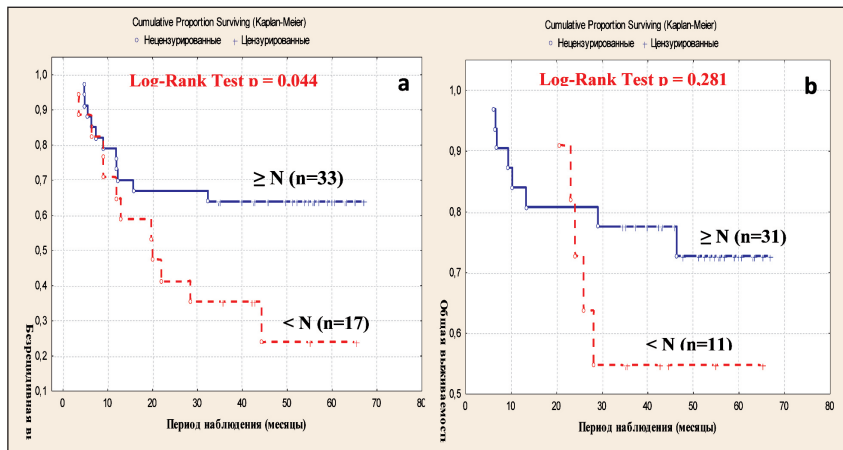


Рис. 1. Взаимосвязь трехлетней безрецидивной (а) и общей (б) выживаемости больных ТН РМЖ с количеством $CD3^+CD16^+CD56^+$ (NKT%) лимфоцитов до начала химиотерапии (по методу Каплана–Мейера).

Примечание: ° – нецензурированные данные: (а) n=24, (б) n=13;
+ – цензурированные данные (больные с безрецидивным течением заболевания или живые пациентки на момент анализа): (а) n=26, (б) n=29

Fig. 1. The relationship between the three-year relapse-free (a) overall (b) survival of breast cancer patients and the number of $CD3^+CD16^+CD56^+$ (NKT%) lymphocytes before chemotherapy (according to the Kaplan–Meier method).

Note: ° – Complete: (a) n=24, (b) n=13;
+ – Censored: (a) n=26, (b) n=29

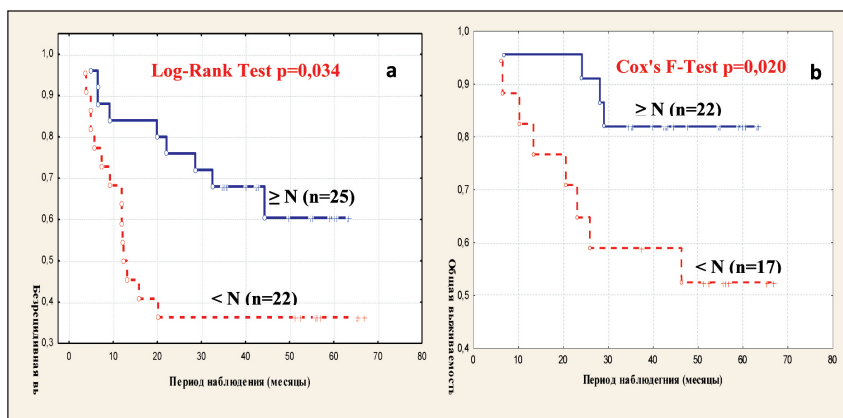


Рис. 2. Взаимосвязь безрецидивной (а) и общей (б) выживаемости больных ТН РМЖ с количеством $CD25^+$ лимфоцитов ($CD25^+$ %) периферической крови до начала химиотерапии (по методу Каплана–Мейера).

Примечание: ° – нецензурированные данные: (а) n=23, (б) n=12;
+ – цензурированные данные (больные с безрецидивным течением заболевания или живые пациентки на момент анализа): (а) n=24, (б) n=27

Fig. 2. The relationship between the three-year relapse-free (a)/overall (b) survival of breast cancer patients and the number of $CD25^+$ ($CD25^+$ %) lymphocytes before chemotherapy (according to the Kaplan–Meier method). Note: ° – Complete: (a) n=23, (b) n=12; + – Censored: (a) n=24, (b) n=27

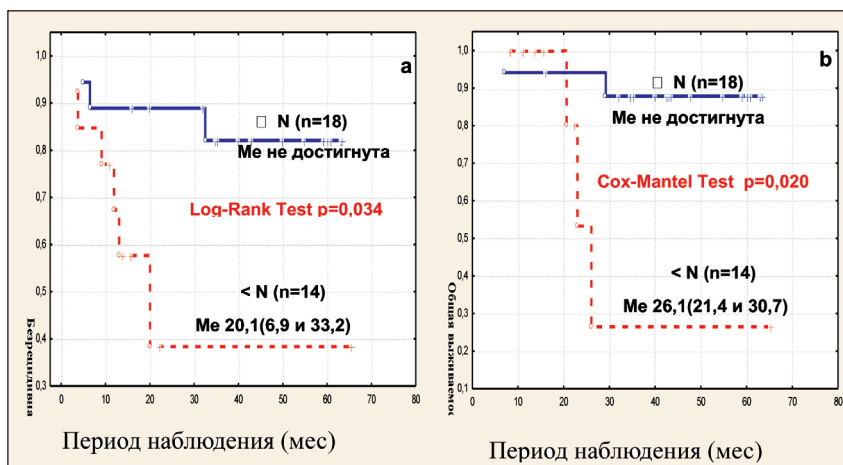


Рис. 3. Взаимосвязь безрецидивной (а) и общей (б) выживаемости больных ТН РМЖ с количеством NKT- и $CD25^+$ ($NKT\% \& CD25^+$ %) лимфоцитов периферической крови до начала химиотерапии (по методу Каплана–Мейера). Период наблюдения – 66,9 мес. Примечание: ° – нецензурированные данные: (а) n=9, (б) n=5; + – цензурированные данные (больные с безрецидивным течением заболевания или живые пациентки на момент анализа): (а) n=23, (б) n=27

Note: ° – Complete: (a) n=9, (b) n=5;
+ – Censored: (a) n=23, (b) n=27

Обсуждение

NKT-клетки врожденного иммунитета составляют небольшую часть лимфоцитов, однако они способны эффективно уничтожать опухолевые клетки. В настоящее время выделяют три типа NKT-клеток: тип I NKT (iNKT), тип II NKT и NKT-подобные клетки. Наивысшую противоопухолевую активность проявляют iNKT-клетки,

которые повреждают опухоль как с помощью прямого цитотоксического действия, так и непрямым путем секреции различных цитокинов, активирующих противоопухолевые механизмы, а также активизации истощенных $CD8^+$ T- и NK-клеток [12]. Снижение количества iNKT в ПК было обнаружено при различных злокачественных новообразованиях [13]. Выраженный дефицит iNKT-

клеток ПК ассоциировался с неблагоприятным клиническим исходом у больных раком головы и шеи [14], а восстановление количества периферических iNKT-клеток обеспечивало длительную ремиссию у детей с различными гемобластозами [15]. В настоящем исследовании популяция NKT-клеток определялась по экспрессии наиболее часто используемых при исследовании этих лимфоцитов маркеров: CD3, CD16 и CD56 (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), что не позволяет определить, к какому типу относятся эти клетки. Было обнаружено, что повышение процента (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) NKT-клеток до лечения у части больных ТН РМЖ явилось благоприятным фактором и ассоциировалось с увеличением БРВ, по сравнению с больными, у которых этот показатель был снижен. Исходный уровень этих клеток, вероятно, не имел значимого влияния на ОВ. У пациенток, у которых до лечения количество CD25⁺ лимфоцитов было ниже контроля, и БРВ, и ОВ были статистически значимо снижены по сравнению с больными, у которых число этих

клеток было повышено. Молекула CD25 – α-цепь рецептора интерлейкина 2 участвует в генерации высокоаффинного рецепторного комплекса и имеет решающее значение для активации пролиферативного ответа Т-лимфоцитов и их дифференцировки [16, 17]. Различие в продолжительности БРВ и ОВ было еще более значимым при сравнении группы пациенток, у которых определялось повышение исходного количества клеток обеих популяций (NKT- и CD25⁺), с больными, у которых оба показателя были снижены.

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что такие иммунологические показатели, как исходное (до начала лечения) количество NKT-клеток и количество активированных CD25⁺ лимфоцитов ПК, вероятно, могут являться предиктивными факторами у больных ТН РМЖ II и III стадии, получавших неoadъювантную химиотерапию цисплатином в сочетании с паклитакселем.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rivenbark A.G., O'Connor S.M., Coleman W.B. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *Am J Pathol.* 2013 Oct; 183(4): 1113–1124. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.08.002.
2. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J. From mice to humans: developments in cancer immunoeediting. *J Clin Invest.* 2015; 125(9): 3338–46. doi: 10.1172/JCI80004.
3. Finn O.J. A Believer's Overview of Cancer Immunosurveillance and Immunotherapy. *J Immunol.* 2018 Jan 15; 200(2): 385–91. doi: 10.4049/jimmunol.1701302.
4. Huang Y., Ma C., Zhang Q., Ye J., Wang F., Zhang Y., Hunborg P., Varvares M.A., Hoft D.F., Hsueh E.C., Peng G. CD4⁺ and CD8⁺ T cells have opposing roles in breast cancer progression and outcome. *Oncotarget.* 2015 Jul 10; 6(19): 17462–78. doi: 10.18632/oncotarget.3958.
5. Standish L.J., Sweet E.S., Novack J., Wenner C.A., Bridge C., Nelson A., Martzen M., Torkelson C. Breast cancer and the immune system. *J Soc Integr Oncol.* 2008 Fall; 6(4): 158–68.
6. Péguillet I., Milder M., Louis D., Vincent-Salomon A., Dorval T., Piperno-Neumann S., Scholl S.M., Lantz O. High numbers of differentiated effector CD4 T cells are found in patients with cancer and correlate with clinical response after neoadjuvant therapy of breast cancer. *Cancer Res.* 2014 Apr 15; 74(8): 2204–16. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2269.
7. Rühle P.F., Fietkau R., Gaip U.S., Frey B. Development of a Modular Assay for Detailed Immunophenotyping of Peripheral Human Whole Blood Samples by Multicolor Flow Cytometry. *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 11; 17(8): 1316. doi: 10.3390/ijms17081316.
8. Wu J., Waxman D.J. Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett.* 2018 Apr 10; 419: 210–221. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.050.
9. Haikewal S.J., Hagekyriakou J., MacManus M., Martin O.A., Haynes N.M. Building immunity to cancer with radiation therapy. *Cancer Lett.* 2015 Nov 28; 368(2): 198–208. doi: 10.1016/j.canlet.2015.01.009.
10. Burugu S., Asleh-Aburaya K., Nielsen T.O. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication. *Breast Cancer.* 2017 Jan; 24(1): 3–15. doi: 10.1007/s12282-016-0698-z.

11. Черткова А.И., Славина Е.Г., Шоуа Э.К., Жукова Л.Г., Округлова М.А., Нуртдинова В.А., Борунова А.А., Джгмадзе Н.Т., Кадагидзе З.Г. Основные параметры клеточного иммунитета у больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Связь с эффективностью химиотерапии. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(5): 667–680. [Chertkova A.I., Slavina E.G., Shoua E.K., Zhukova L.G., Okruzhnova M.A., Nurtidinova V.A., Borunova A.A., Dzhgmadze N.T., Kadagidze Z.G. The main parameters of cellular immunity in patients with triple-negative breast cancer: relationship with efficiency of chemotherapy. *Medical Immunology.* 2018; 20(5): 667–680. (in Russian)].
12. Bae E.A., Seo H., Kim I.K., Jeon I., Kang C.Y. Roles of NKT cells in cancer immunotherapy. *Arch Pharm Res.* 2019 Jul; 42(7): 543–548. doi: 10.1007/s12272-019-01139-8.
13. Giaccone G., Punt C.J., Ando Y., Ruijter R., Nishi N., Peters M., von Blomberg B.M., Scheper R.J., van der Vliet H.J., van den Eertwegh A.J., Roelvink M., Beijnen J., Zwierzina H., Pinedo H.M. A phase I study of the natural killer T-cell ligand alpha-galactosylceramide (KRN7000) in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2002 Dec; 8(12): 3702–9.
14. Molling J.W., Langius J.A., Langendijk J.A., Leemans C.R., Bontkes H.J., van der Vliet H.J., von Blomberg B.M., Scheper R.J., van den Eertwegh A.J. Low levels of circulating invariant natural killer T cells predict poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1; 25(7): 862–8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.5787.
15. Casorati G., de Lalla C., Dellabona P. Invariant natural killer T cells reconstitution and the control of leukemia relapse in pediatric haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Oncoimmunology.* 2012 May 1; 1(3): 355–357. doi: 10.4161/onci.18399.
16. Benczik M., Gaffen S.L. The interleukin (IL)-2 family cytokines: survival and proliferation signaling pathways in T lymphocytes. *Immunol Invest.* 2004 May; 33(2): 109–42. doi: 10.1081/imm-120030732.
17. Ellery J.M., Nicholls P.J. Possible mechanism for the alpha subunit of the interleukin-2 receptor (CD25) to influence interleukin-2 receptor signal transduction. *Immunol Cell Biol.* 2002 Aug; 80(4): 351–7. doi: 10.1046/j.1440-1711.2002.01097.x.

Поступила/Received 12.03.2020
Принята в печать/Accepted 30.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Черткова Антонина Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). E-mail: antcher@gmail.com. SPIN-код: 6083-2870. Author ID (Scopus): 6603256108. ORCID: 0000-0001-9146-5986.

Славина Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 6603852193.

Заботина Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, заведующая отделом клинико-лабораторной диагностики, НИИ КО им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8628-9705. Author ID (Scopus): 6701659265. ORCID: 0000-0001-7631-5699.

Кадагидзе Заира Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5799-8977. Author ID (Scopus): 7006314985. ORCID: 0000-0002-0058-0987.

Шоуа Эсма Константиновна, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5928-1121. Author ID (Scopus): 57201556418.

Гордеева Ольга Олеговна, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8266-0218.

Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, РМАНПО (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-1124-6802.

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель отделения химиотерапии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логанова ДЗМ (г. Москва, Россия).

Ганьшина Инна Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия).

Мещеряков Андрей Альбертович, доктор медицинских наук, заведующий отделением, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6009-653X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Черткова Антонина Ивановна: написание статьи, статистическая обработка материала.

Славина Елена Григорьевна: идея, концепция и дизайн исследования.

Заботина Татьяна Николаевна: общее руководство работой, редактирование статьи.

Кадагидзе Заира Григорьевна: написание статьи.

Шоуа Эсма Константиновна: сбор и обработка материала.

Гордеева Ольга Олеговна: сбор и систематизация данных.

Колядина Ирина Владимировна: координация исследования, статистическая обработка материала.

Жукова Людмила Григорьевна: анализ данных, редактирование статьи.

Ганьшина Инна Петровна: обработка материала, подготовка данных к анализу.

Мещеряков Андрей Альбертович: утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Antonina I. Chertkova, PhD, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603256108. ORCID: 0000-0001-9146-5986.

Elena G. Slavina, PhD, Leading Research Associate, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603852193.

Tatiana N. Zabolina, PhD, DSc, Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701659265. ORCID: 0000-0001-7631-5699.

Zaira G. Kadagidze, MD, PhD, Professor, Leading Research Associate, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 7006314985. ORCID: 0000-0002-0058-0987.

Esma K. Shoua, MD, Oncologist, Laboratory of Clinical Cancer Immunology, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57201556418.

Ol'ga O. Gordeeva, MD, MD, Oncologist, N.N. Blokhin NMRCO, (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8266-0218.

Irina V. Kolyadina, PhD, MD, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-1124-6802.

Lyudmila G. Zhukova, MD, PhD, Professor, A.S. Loginov MCRC MHD (Moscow, Russia).

Inna P. Gan'shina, MD, PhD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin NMRCO, (Moscow, Russia).

Andrey A. Meshcheryakov, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Department, N.N. Blokhin NMRCO, (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6009-653X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Antonina I. Chertkova: writing of the manuscript, statistical analysis.
Elena G. Slavina: study conception and design.
Tatiana N. Zabolotina: general management of work, editing of the article.
Zaira G. Kadagidze: writing of the manuscript.
Esma K. Shoua: data collection and analysis.
Ol'ga O. Gordeeva: data collection and analysis.
Irina V. Kolyadina: coordination of research, statistical analysis.
Lyudmila G. Zhukova: data analysis, editing of the article.
Inna P. Gan'shina: data collection and analysis.
Andrey A. Meshcheryakov: critical review for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.