



Оригинальная статья

Частота железодефицитной анемии у пациентов с метастатическим колоректальным раком

Жабина А.С.^{1,2} • Моисеенко Ф.В.^{1,2} • Волков Н.М.¹ • Абдулоева Н.Х.¹ • Егоренков В.В.¹ • Левченко Н.В.¹ • Артемьева Е.В.¹ • Степанова Е.О.¹ • Нестерова Е.О.¹ • Моисеенко В.М.¹

Жабина Альбина Сергеевна – канд. мед. наук, врач отделения химиотерапии¹; науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-8519>

✉ 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 573 91 91. E-mail: albina_zhabina@inbox.ru

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии¹; науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6232-257X>. E-mail: volkovnm@gmail.com

Абдулоева Нуриноса Хамдуллоевна – канд. мед. наук, заведующая амбулаторно-консультативным отделением¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>. E-mail: abduloeva-n@mail.ru

Егоренков Виталий Викторович – канд. мед. наук, заместитель директора по медицинской части¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-2053>. E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Левченко Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, заведующая дневным стационаром¹. Тел.: +7 (812) 573 91 91. E-mail: levch.nv@gmail.com

Артемьева Елизавета Владимировна – врач отделения химиотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9790-4967>. E-mail: mukhina_ev@mail.ru

Степанова Екатерина Олеговна – врач отделения химиотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-9764>. E-mail: ekostepanova@gmail.com

Нестерова Екатерина Олеговна – врач отделения химиотерапии¹. E-mail: katerinakatemils@gmail.com

Моисеенко Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>. E-mail: moiseykov@gmail.com

Актуальность. Железо обладает двойственными свойствами – оно может способствовать как росту опухоли, так и гибели клеток. Раковые клетки по сравнению с нормальными проявляют повышенную зависимость от уровня железа. Ферроптоз можно запустить непосредственно в раковых клетках, что приведет к их самоуничтожению. Путем выявления нарушения баланса железа и его коррекции можно повлиять на эффект специфической терапии у онкологических больных.

Цель – оценить частоту дефицита железа у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), определить связь низкого уровня железа с клинико-морфологическими характеристиками.

Материал и методы. Обследованы 69 нелеченых больных мКРР. Дефицит железа определялся как снижение уровня железа в сыворотке крови, полученной до начала специфической терапии: содержание Fe в сыворотке < 10,7 мкмоль/л для мужчин и < 9,0 мкмоль/л для женщин.

Результаты. Средний возраст пациентов с мКРР был 61,1 года (от 28 до 83 лет), мужчин было 50,7% (35/69). Преобладали опухоли левого фланга – 62,3%. У 48,3% заболевание было выявлено на диссеминированной стадии. Наиболее часто зонами метастазирования были печень

(41,3%) и легкие (32,1%). У 55,1% (38/69) больных первичная опухоль была удалена паллиативно или в ходе первичного радикального лечения. KRAS-мутации выявлены в 37,7%. Низкий уровень железа зарегистрирован у 53,6% (37/69) больных мКРР в общей группе и у 72,4% (19/38) пациентов с неудаленной первичной опухолью ($p=0,05$).

Заключение. Независимо от клинико-морфологических характеристик большинство больных метастатическим колоректальным раком имеют железодефицитную анемию до начала специфической противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, сывороточное железо, метастатический колоректальный рак

Для цитирования: Жабина АС, Моисеенко ФВ, Волков НМ, Абдулоева НХ, Егоренков ВВ, Левченко НВ, Артемьева ЕВ, Степанова ЕО, Нестерова ЕО, Моисеенко ВМ. Частота железодефицитной анемии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Альманах клинической медицины. 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-010.

Поступила 06.01.2022; доработана 04.04.2022; принята к публикации 08.04.2022; опубликована онлайн 14.04.2022

¹ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Российская Федерация



Железодефицитная анемия встречается у 11–57% больных колоректальным раком [1]. Вместе с тем сведения об эпидемиологии дефицита железа у пациентов с метастатическим колоректальным раком немногочисленны, как и исследования, посвященные изучению этой проблемы. Практически отсутствуют данные о связи уровня железа и его коррекции с эффективностью проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

Железо обладает двойственными свойствами – оно может способствовать как росту опухоли, так и гибели клеток. Раковые клетки по сравнению с нормальными проявляют повышенную зависимость от уровня железа [2]. Недавно был открыт ферроптоз – регулируемая форма железо-зависимой гибели клеток. Ферроптоз в отличие от некроза и апоптоза характеризуется накоплением ионов железа и значительным повреждением мембран, опосредованным перекисным окислением липидов [3, 4]. Концепцию ферроптоза в 2012 г. предложили S.J. Dixon и соавт. при использовании эрастина для уничтожения опухолевых клеток с мутацией RAS [3]. Как известно, встречаемость мутации в гене *KRAS* в опухолях толстой кишки составляет от 30 до 60% (<http://www.cancergenome.ru/mutations/RAS/>).

В свете ключевой роли ферроптоза в подавлении опухоли открываются новые возможности в лечении рака. Интересно, что ферроптоз коррелирует с резистентностью к терапии рака, а индукция ферроптоза устраняет резистентность к лекарственным препаратам. Соответственно, воздействуя на ферроптоз, можно изменить эффекты химиотерапии, таргетной терапии или иммунотерапии [5]. Ферроптотические опухолевые клетки стимулируют иммунную систему и увеличивают активацию противоопухолевого иммунитета, способствуя улучшению эффективности противоопухолевой терапии [6].

В последние годы получены многочисленные подтверждения тому, что ферроптоз можно запустить непосредственно в раковых клетках, в большинстве случаев это приводит к их самоуничтожению [7]. Таким образом, повлиять на эффект специфической терапии у онкологических больных можно путем выявления нарушения баланса железа и его коррекции.

Целью настоящей работы была оценка распространенности дефицита железа у больных метастатическим колоректальным раком и выявление связи низкого уровня железа с клинико-морфологическими характеристиками.

Материал и методы

В данной публикации мы представляем предварительные результаты первой части исследования по выявлению дефицита железа у больных метастатическим колоректальным раком. Во второй части будет оценено влияние коррекции дефицита железа на эффективность специфической терапии.

В анализ вошли данные 69 больных метастатическим колоректальным раком, включенных в исследование в случайном порядке и поступивших в период с сентября 2020 по апрель 2021 г. в отделение биотерапии ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)» для получения специфического химиотерапевтического лечения. Критерием включения было начало 1-го цикла лечения по поводу метастатического колоректального рака независимо от линии химиотерапии. Всем больным до проведения 1-го цикла данной линии измеряли концентрацию сывороточного железа. Дефицит железа определялся как снижение уровня железа в сыворотке крови, полученной до начала терапии: содержание Fe в сыворотке < 10,7 мкмоль/л для мужчин и < 9,0 мкмоль/л для женщин.

На втором этапе исследования, завершить которое планируется в апреле 2022 г., будет использован двухступенчатый дизайн Саймона. Основная цель этого этапа – оценить связь коррекции дефицита железа с эффектом специфической терапии. В качестве первичной конечной точки выбрано выживание без прогрессирования в течение 6 месяцев (по данным литературы, этот показатель составляет 43% [8]). Альтернативная гипотеза – отсутствие прогрессирования в течение 6 месяцев у 52% пациентов, получающих парентеральные формы железа вместе с химиотерапией.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)» (протокол № 276 от 11.08.2020).

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS17. С целью выделения особенностей группы с наличием дефицита железа до начала лечения был проведен корреляционный анализ.

**Таблица 1.** Частота сниженного уровня железа в зависимости от клинико-морфологических факторов, абс. (%)

Характеристика	Уровень сывороточного железа		Значение <i>p</i>	Всего
	норма	ниже референсных значений		
Пол				
мужской	17 (47,2)	18 (54,5)	0,54	35 (50,7)
женский	15 (52,8)	19 (45,5)		
Средний возраст (мин-макс)	58,7 года 33 (47,8)	63,7 года 36 (52,2)	0,061	(28–83 г.) 69 (100)
Локализация первичной опухоли				
правый фланг	6 (30)	14 (70)	0,22	26 (37,7)
левый фланг	23 (46,9)	26 (53,1)		
Глубина инвазии опухоли				
T4	7 (36,8)	12 (63,2)	0,52	19 (27,5)
T3	16 (40)	24 (60)		
T2	6 (60)	4 (40)		
Степень дифференцировки				
low grade	30 (83,3)	28 (84,8)	0,87	58 (84,1)
high grade	6 (16,7)	5 (15,2)		
Наличие первичной опухоли				
да	5 (27,6)	19 (72,4)	0,05	38 (55,1)
нет	24 (53,3)	21 (46,7)		
Синхронные метастазы				
да	10 (35,7)	18 (64,3)	0,43	28 (48,3)
нет	19 (46,3)	22 (53,7)		
Абсолютное число лимфоцитов, среднее	1,9 × 10 ⁹ /л 33 (47,2)	1,57 × 10 ⁹ /л 36 (52,8)	0,18	69 (100)
Абсолютное число нейтрофилов, среднее	4,6 × 10 ⁹ /л 33 (47,2)	3,25 × 10 ⁹ /л 36 (52,8)	0,02	69 (100)
NLR среднее	3,00 33 (47,2)	2,49 36 (52,8)	0,31	69 (100)
Мутационный статус				
KRAS +	9 (34,6)	17 (65,4)	0,76	26 (37,7)
BRAF +	2 (40)	3 (60)	0,72	5 (7,2)
MSI-H +	1 (33,3)	2 (66,7)	0,51	3 (4,4)
KRAS wt, NRAS wt, BRAF wt, MSS	17 (48,6)	18 (51,4)	0,71	35 (50,7)
Адьювантная терапия				
да	5 (50)	5 (50)	0,56	10 (14,5)
нет	24 (40,7)	35 (59,3)		
Метастазы				
в печени	16 (34,6)	29 (65,4)	0,23	45 (41,3)
в брюшине	7 (41,2)	10 (58,8)	0,94	17 (15,6)
в легких	13 (37,1)	22 (62,9)	0,91	35 (32,1)
в яичниках	0	4 (100)	0,46	4 (3,66)
в костях	2 (25)	6 (75)	0,62	8 (7,34)

**Таблица 2.** Лечебные варианты и эффекты терапии в зависимости от уровня сывороточного железа до начала лечения, абс. (%)

Параметр	Уровень сывороточного железа		Значение <i>p</i>	Всего пациентов
	норма	ниже референсных значений		
1-я линия терапии	15 (34,9)	28 (65,1)	0,12	43 (62,31)
2-я линия терапии	11 (61,1)	7 (38,9)	0,32	18 (26,1)
3-я линия терапии	4 (50)	4 (50)	0,43	8 (11,59)
Схема терапии				
FOLFOX	18 (41,9)	25 (58,1)	0,45	43 (63,24)
FOLFIRI	11 (50)	11 (50)	0,64	22 (32,35)
антиVEGF	12 (36,36)	21 (63,64)	0,23	33 (64,7)
антиEGFR	8 (44,44)	10 (55,56)	0,62	18 (35,3)
иммунотерапия	1 (33,33)	2 (66,67)	0,59	3 (4,41)
Эффект терапии				
PR	1 (2,8)	6 (18,2)	0,21	7 (10,1)
SD	13 (36,1)	10 (30,3)		23 (33,3)
PD	3 (8,3)	3 (9,1)		6 (8,7)
не оценен	19 (52,8)	14 (42,4)		33 (47,8)

PD – прогрессирование заболевания, PR – частичный ответ, SD – стабилизация состояния

Результаты

В табл. 1 представлены клинические особенности включенных в исследование пациентов. Средний возраст составил 61,1 года (от 28 до 83 лет). В исследуемой группе было приблизительно равное число мужчин и женщин (50,7% против 49,3%), преобладали опухоли левого фланга. Практически у половины пациентов заболевание было выявлено на диссеминированной стадии – с синхронными метастазами. Наиболее часто зонами метастазирования были печень ($n = 45$, 41,3%) и легкие ($n = 35$, 32,1%). Важно отметить, что у 55,1% ($n = 38$) больных первичная опухоль была удалена паллиативно или в ходе первичного радикального лечения. С точки зрения молекулярно-генетических особенностей наиболее частым молекулярным нарушением были мутации KRAS (37,7%). Большинство пациентов генетических нарушений не имели (дикий тип – 50,7%). Адьювантную терапию в анамнезе получили 14,5% пациентов.

Уровень сывороточного железа ниже референсных значений зарегистрирован в 53,6% случаев (у 37 пациентов из 69). При монофакторном

анализе (см. табл. 1) статистически значимо более высокая частота анемии была выявлена у пациентов с неудаленной первичной опухолью.

Поскольку включенные в исследование больные получали различные линии и схемы терапии, мы провели оценку клинических параметров пациентов. Эффект специфического лечения на данном этапе анализа оценивался без коррекции уровня железа. Как видно из табл. 2, большинство пациентов с метастатическим колоректальным раком (62,31%) получали первую линию лечения по схеме FOLFOX. Таргетную терапию проводили преимущественно препаратами бевацизумаб и афлиберцепт (64,7%). У 47,8% эффект терапии в настоящее время не оценен. Среди тех пациентов, для которых оценен эффект специфической терапии (без коррекции уровня железа), на момент выполнения анализа преобладала стабилизация процесса (33,3%).

Обсуждение и заключение

Достаточно большое количество исследований посвящено оценке избытка железа как вероятного



триггера онкогенеза, тогда как роль дефицита железа остается малоизученной. Показано негативное влияние дефицита железа на общий статус онкологических пациентов [9]. В нашем исследовании выявлена высокая частота дефицита железа у больных метастатическим колоректальным раком до начала первой линии терапии – 53,6%, что соотносится с результатами других авторов, согласно которым частота анемии у больных колоректальным раком варьирует от 40 до 80% [10].

Мы не установили статистически значимой связи дефицита железа с клинико-морфологическими характеристиками, за исключением наличия первичной опухоли. У пациентов с не удаленной первичной опухолью дефицит железа встречался в 3 раза чаще ($p=0,05$). В 70% случаев недостаток железа регистрировали при правосторонней локализации опухоли и в 53% – при левосторонней, однако различия не были статистически значимыми ($p=0,22$). Вместе с тем в литературе имеются данные о более частом выявлении анемии при правосторонней локализации опухоли. Так, в работе Т.Н. Една и соавт. анемия диагностирована у 74,7% (215/288) больных раком слепой или восходящей ободочной кишки, у 57,1% (48/84) пациентов с раком поперечной

ободочной кишки, у 40,0% (180/300) больных с раком сигмовидной кишки и в 30,5% (114/374) случаях локализации опухоли в прямой кишке [11].

Среди ограничений настоящего исследования следует выделить небольшой размер выборки, что не позволило установить связь дефицита железа с клинико-морфологическими данными и мутационным статусом в каждой линии получаемой терапии.

Клинические исследования у пациентов с онкологическими заболеваниями и дефицитом железа/анемией показывают, что внутривенная терапия препаратами железа улучшает общие результаты лечения [12]. В первой части нашего исследования мы оценили дефицит железа у больных метастатическим колоректальным раком. Наши результаты показали, что независимо от клинико-морфологических характеристик большинство пациентов с метастатическим колоректальным раком имеют сниженный уровень сывороточного железа, следовательно, до начала специфической терапии необходимо проводить его контроль. Изучение уровня железа на фоне противоопухолевой терапии и оценка его корреляции с эффектами на фоне лечения будет продолжено во второй части исследования. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.С. Жабина и Н.М. Волков – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Ф.В. Моисеенко и В.М. Моисеенко – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; Н.Х. Абдулова и Е.О. Степанова – анализ литературы, редактирование текста; В.В. Егоренков и Е.В. Артемьева – анализ литературы, написание

текста; Н.В. Левченко и Е.О. Нестерова – ведение пациентов в стационаре, анализ клинических данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Young CJ, Sweeney JL, Hunter A. Implications of delayed diagnosis in colorectal cancer. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(9):635–638. doi: 10.1046/j.1440-1622.2000.01916.x.
- Chen Y, Fan Z, Yang Y, Gu C. Iron metabolism and its contribution to cancer (Review). *Int J Oncol.* 2019;54(4):1143–1154. doi: 10.3892/ijo.2019.4720.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell.* 2017;171(2):273–285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- Zhang C, Liu X, Jin S, Chen Y, Guo R. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer.* 2022;21(1):47. doi: 10.1186/s12943-022-01530-y.
- Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8+ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature.* 2019;569(7755):270–274. doi: 10.1038/s41586-019-1170-y.
- Nie Q, Hu Y, Yu X, Li X, Fang X. Induction and application of ferroptosis in cancer therapy. *Cancer Cell Int.* 2022;22(1):12. doi: 10.1186/s12935-021-02366-0.
- Friedmann Angeli JP, Krysko DV, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(7):405–414. doi: 10.1038/s41568-019-0149-1.
- Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance



status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1886–1892. doi: 10.1093/annonc/mdt118.

10. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.*

2004;116 Suppl 7A:115–26S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008.

11. Edna TH, Karlsen V, Jullumstrø E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterol-*

ogy. 2012;59(115):713–716. doi: 10.5754/hge11479.

12. Gao J, Luo T, Wang J. Gene interfered-ferroptosis therapy for cancers. *Nat Commun.* 2021;12(1):5311. doi: 10.1038/s41467-021-25632-1.

Prevalence of iron deficiency anemia in patients with metastatic colorectal cancer

A.S. Zhabina^{1,2} • F.V. Moiseenko^{1,2} • N.M. Volkov¹ • N.Kh. Abduloeva¹ • V.V. Egorenkov¹ • N.V. Levchenko¹ • E.V. Artemeva¹ • E.O. Stepanova¹ • E.O. Nesterova¹ • V.M. Moiseyenko¹

Background: Iron has dual properties: it may promote both tumor growth and cell apoptosis. Compared to healthy cells, cancer cells are more dependent on the iron levels. Ferroptosis can be triggered directly in cancer cells, which would result in their self-destruction. Identification of iron balance abnormalities and their correction could impact the effects of specific treatments in cancer patients.

Aim: To assess the prevalence of iron deficiency in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) and to identify an association of low serum iron levels with clinical and morphological characteristics of the disease.

Materials and methods: The study included 69 treatment-naïve patients with mCRC. Iron deficiency was defined as low serum iron levels before the initiation of any specific therapy: serum iron concentration <10.7 μmol/L in men and <9.0 μmol/L in women.

Results: The mean age of the mCRC patients was 61.1 years (range, 28 to 83 years), 35/69 (50.7%) were men. The bigger proportion of the tumors was left-sided (62.3%). In 48.3% of the patients, the disease was diagnosed at the metastatic stage. The most frequent locations of metastasis were

liver (41.3%) and lungs (32.1%). 55.1% (38/69) of the patients had undergone a non-radical resection or primary curative surgery. KRAS mutations were found in 37.7% of the patients. Low serum iron levels were found in 53.6% (37/69) of the total sample of the mCRC patients and in 72.4% (19/38) of the patients with a non-resected primary tumor ($p=0.05$).

Conclusion: Irrespective on the clinical and morphological characteristics, the majority of patients with metastatic colorectal cancer have iron deficiency anemia before the initiation of specific anti-tumor therapy.

Key words: iron deficiency anemia, serum iron, metastatic colorectal cancer

For citation: Zhabina AS, Moiseenko FV, Volkov NM, Abduloeva NK, Egorenkov VV, Levchenko NV, Artemeva EV, Stepanova EO, Nesterova EO, Moiseyenko VM. Prevalence of iron deficiency anemia in patients with metastatic colorectal cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-010.

Received 6 January 2022; revised 4 April 2022; accepted 8 April 2022; published online 14 April 2022

Albina S. Zhabina – MD, PhD, Physician, Department of Chemotherapy¹; Research Fellow, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-8519>
✉ 68A Leningradskaya ul., Pesochnyy poselok, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation.
Tel.: +7 (812) 573 91 91.
E-mail: albina_zhabina@inbox.ru

Fedor V. Moiseenko – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Chemotherapy¹; Research Fellow, Science Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation²; Professor, Chair of Oncology, Faculty of Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com

Nikita M. Volkov – MD, PhD, Head of Departments of Chemotherapy and Radiotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6232-257X>.
E-mail: volkovnm@gmail.com

Nuriniso Kh. Abduloeva – MD, PhD, Head of Outpatient and Advisory Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-0241>.
E-mail: abduloeva-n@mail.ru

Vitaliy V. Egorenkov – MD, PhD, Deputy Director for Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-2053>. E-mail: v.egorenkov@inbox.ru

Natalya V. Levchenko – MD, PhD, Head of Day Patient Facility¹. Tel.: +7 (812) 573 91 91.
E-mail: levch.nv@gmail.com

Elizaveta V. Artemeva – Physician, Department of Chemotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9790-4967>. E-mail: mukhina_ev@mail.ru

Ekaterina O. Stepanova – Physician, Department of Chemotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9552-9764>. E-mail: ekostepanova@gmail.com

Ekaterina O. Nesterova – Physician, Department of Chemotherapy¹.
E-mail: katerinakatemails@gmail.com

Vladimir M. Moiseyenko – MD, PhD, Professor, Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0441>. E-mail: moiseyenkofv@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.S. Zhabina and N.M. Volkov, the literature search and analysis, data management, text writing; F.V. Moiseenko and V.M. Moiseyenko, the paper concept and design, text editing; N.Kh. Abduloeva and E.O. Stepanova, the literature analysis, text editing; V.V. Egorenkov and E.V. Artemeva, the literature analysis, text writing; N.V. Levchenko and E.O. Nesterova, in-patient management of the cases, clinical data analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya ul., Pesochnyy poselok, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

² N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya ul., Pesochnyy poselok, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation