

# Возможности профилактики тошноты при цитостатической терапии: обзор литературы и клиническое наблюдение

К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, kmenshikov80@bk.ru, Ш.И. Мусин<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>, Р.Т. Аюпов<sup>1</sup>, А.А. Измаилов<sup>1</sup>

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

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

## Резюме

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, являются побочным эффектом лечения злокачественных новообразований, поражающим до 40% пациентов. Тошнота и рвота являются наиболее опасными, а также самыми распространенными побочными эффектами среди пациентов, проходящих химиотерапию. Синдром CINV остается одним из наиболее тревожных синдромов, связанных с терапией рака, и может привести к обезвоживанию, электролитному дисбалансу, недоеданию и нарушениям обмена веществ. Факторы риска развития CINV включают пол и возраст пациента, наличие CINV в анамнезе, а также эметогенность и график проведения химиотерапии. Вариант профилактики CINV являются антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (например, ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон) в комбинации с кортикостероидами (например, дексаметазон) или дополнительно в сочетании с антагонистами рецепторов NK1 (например, апрепитант, фосапрепитант, нетупитант, ролапиптант). Палонсетрон представляет собой селективный антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов. Эффективность палонсетрона при отсроченной тошноте и рвоте также подтверждается результатами трех рандомизированных исследований, которые продемонстрировали отсутствие побочных эффектов упрощенного режима с палонсетроном и однократной дозой дексаметазона для контроля CINV, связанного со среднеэметогенной химиотерапией или режимом АС. Приведено клиническое наблюдение лечения пациентки молодого возраста по поводу рака молочной железы. У пациентки после первого курса химиотерапии развилось достаточно серьезное осложнение в виде рвоты, что потребовало госпитализации в стационар для проведения инфузионной терапии. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность палонсетрона в неоадьювантной химиотерапии у молодой пациентки, что позволило завершить весь курс лечения. После завершения неоадьювантной химиотерапии произведена радикальная операция и констатирован полный морфологический ответ.

**Ключевые слова:** тошнота, рвота, антиэметогенная терапия, цитостатики, рак, палонсетрон, 5-HT<sub>3</sub>-рецептор

**Для цитирования:** Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А., Аюпов Р.Т., Измаилов А.А. Возможности профилактики тошноты при цитостатической терапии: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2023;17(11):65–72. <https://doi.org/10.21518/ms2023-179>.

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

# Possibilities of prevention of nausea during cytostatic therapy: literature review and clinical cases

Konstantin V. Menshikov<sup>1,2</sup>, kmenshikov80@bk.ru, Shamil I. Musin<sup>1</sup>, Alexander V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Ainur F. Nasretdinov<sup>1</sup>, Nadezda I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Irina A. Menshikova<sup>2</sup>, Rustam T. Ayupov<sup>1</sup>, Adel A. Izmailov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

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

## Abstract

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is a side effect of cancer treatment, affecting up to 40% of patients. Nausea and vomiting are the most dangerous and also the most common side effects among patients undergoing chemotherapy. CINV remains one of the most worrisome syndromes associated with cancer therapy and can lead to dehydration, electrolyte imbalances, malnutrition, and metabolic disorders. Risk factors for developing CINV include the patient's gender and age, a history of CINV, and the emetogenicity and timing of chemotherapy. Options for preventing CINV are 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists (i.e., ondansetron, granisetron, palonosetron) in combination with corticosteroids (i.e., dexamethasone) or additionally in combination with NK1 receptor antagonists (i.e., aprepitant, fosaprepitant, netupitant, rolapitant). Palonosetron is a selective 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist. The effectiveness of palonosetron for delayed nausea and vomiting is also supported by the results of three randomized trials that demonstrated no side effects of the simplified regimen with palonosetron and single dose dexamethasone for the control of CINV associated with moderately emetogenic chemotherapy or AC regimen. A clinical observation of the treatment of a young patient with breast cancer is given. After the first course of chemotherapy, the patient developed a rather serious complication in the form of vomiting, which required hospitalization

for infusion therapy. The above clinical observation demonstrates the effectiveness of palonosetron in neo-adjuvant chemotherapy in a young patient, which made it possible to complete the entire course of treatment. After completion of neo-adjuvant chemotherapy, a radical operation was performed and a complete morphological response was noted.

**Keywords:** nausea, vomit, anti-emetogenic therapy, cytostatics, cancer, palonosetron, 5-HT<sub>3</sub> receptor

**For citation:** Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Menshikova I.A., Ayupov R.T., Izmailov A.A. Possibilities of prevention of nausea during cytostatic therapy: literature review and clinical cases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-179>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Многие онкологические больные как с солидными опухолями, так и с гематологическими злокачественными новообразованиями страдают от тошноты и рвоты, вызванными химиотерапией, что является важным фактором снижения качества жизни [1, 2]. Зарегистрированный с поправкой на возраст уровень заболеваемости раком в США в 2010 г. составил 464,6 на 100 000 человек, а уровень смертности – 199,8 на 100 000 человек в год [3]. Без соответствующей противорвотной терапии у 70–80% онкологических больных, получающих химиотерапию, развивается тошнота и рвота [1]. Вызванные химиотерапией острая и отсроченная тошнота и рвота (Chemotherapy-induced nausea and vomiting – CINV) сопровождают лечение многих онкологических больных и оказывают большое влияние на качество жизни. CINV включает координацию нескольких органов желудочно-кишечного тракта, периферической и центральной нервной системы. В этом процессе участвуют многие нейромедиаторы, и преобладающими рецепторами являются серотониновые, нейрокининовые-1 и дофаминовые. Факторы риска развития CINV включают пол и возраст пациента, наличие CINV в анамнезе, а также эметогенность и график проведения химиотерапии.

## CINV И АНТИЭМЕТОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

CINV классифицируется на пять категорий в зависимости от начала CINV по отношению к началу химиотерапии и отрицательного предыдущего опыта пациентов [4, 5]:

- острые: тошнота и рвота, возникающие в течение первых 24 ч после курса химиотерапии, с максимальной интенсивностью через 5–6 ч; активируются периферическим путем, в котором играет роль активация 5-гидрокситриптами-3-рецептора (5-HT<sub>3</sub>);
- отсроченные: тошнота и рвота, возникающие от 24 до 120 ч от курса химиотерапии с пиками интенсивности между 48 и 72 ч; активируются центральным путем, в котором задействована активация рецептора нейрокина-1 (NK1);
- прорывы: тошнота и рвота, возникающие, несмотря на проведение соответствующей профилактики;
- упреждающие: условная реакция на появление CINV в предыдущих циклах химиотерапии, приводящая к тошноте и рвоте;

■ рефрактерность: тошнота и рвота, повторяющиеся при последующих циклах химиотерапии, исключая упреждающий CINV.

Было обнаружено, что несколько прогностических факторов, таких как более молодой возраст, женский пол, предшествующая неукротимая рвота или рвота в анамнезе во время беременности, а также морская болезнь повышают вероятность развития CINV [6–10]. Также было обнаружено, что регулярное употребление алкоголя снижает риск развития CINV [9, 11]. Синдром CINV остается одним из наиболее тревожных синдромов, связанных с терапией рака, и может привести к обезвоживанию, электролитному дисбалансу, недоеданию и нарушениям обмена веществ [12]. Более того, CINV ассоциируется со снижением приверженности к химиотерапии, что может привести к снижению ответа и увеличению риска смерти среди онкологических больных [13]. Таким образом, профилактика CINV является важной целью в комплексной терапии онкологических больных. По данным MASCC/ESMO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / European Society for Medical Oncology) и ASCO (American Society of Clinical Oncology), практические подходы фокусируются на эметогенности химиотерапевтических средств (минимальной, низкой, умеренной, высокой) и относительных дозах использованных противоопухолевых средств [2, 14, 15].

Высокоэметогенная химиотерапия включает следующие препараты или комбинации препаратов [14]: комбинация антрацилина и циклофосфида, кармустин, цисплатин, циклофосфамид в дозе более 1500 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазин, гексаметилмеламин, мехлорэтамин, прокарбазин, стрептозоцин.

Умеренно эметогенная химиотерапия включает следующие препараты [14]: алемтузумаб, азациитидин, бендамустин, босутиниб, карбоплатин, церитиниб, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ифосфамид, иматиниб, иринотекан, оксалиплатин, ромидеписин, темозоломид, тиотепа, трабектедин, винорелбин.

Следует отметить, что согласно последним рекомендациям MASCC/ESMO, карбоплатин обладает более высоким эметогенным потенциалом по сравнению с другими умеренно эметогенными средствами, и пациенты, получающие этот препарат, должны получать такую же профилактику, как описано для пациентов с высокоэметогенным потенциалом [2, 15].

Вариантами профилактики CINV являются антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (например, ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон) в комбинации с кортикостероидами (например, дексаметазон) или дополнительно в сочетании с антагонистами рецепторов NK1 (например, апрепитант, фосапрепитант, нетупитант, ролапиптант). Хотя противорвотная терапия распространена среди онкологических больных, подверженных риску развития CINV, рекомендации, приведенные в действующих руководствах, противоречивы. Как правило, практика фокусируется на эметогенности химиотерапевтических средств (минимальной, низкой, умеренной, высокой) и относительной дозе из используемых противоопухолевых средств. Рекомендуется комбинация антагонистов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов с дексаметазоном для пациентов, получающих умеренно эметогенную химиотерапию [14]. В последнем обновлении рекомендаций для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию (включая антрациклин + циклофосфамид), возможно применение комбинации антагониста рецепторов NK1, антагониста 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов и дексаметазона. Пероральная комбинация палонсетрона, нетупитанта и дексаметазона является одним из специфических методов лечения, рекомендуемых с целью антиэметогенной терапии [16]. Рекомендации при проведении химиотерапии с умеренной эметогенностью менее четкие. В последней версии MASCC/ESMO в отчете о рекомендациях было признано, что химиотерапия на основе карбоплатина может иметь более высокий риск возникновения тошноты и рвоты по сравнению с другими препаратами из категории умеренно эметогенной химиотерапии [15]. Руководство MASCC/ESMO рекомендует ту же комбинацию из трех препаратов, что и руководство ASCO, для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию (включая антрациклин + циклофосфамид), но указывает на то, что ни одно опубликованное сравнительное исследование не имело различий в токсичности между доступными антагонистами рецепторов NK1, позволяющих рекомендовать один конкретный препарат вместо другого [15]. В так называемой группе умеренного эметогенного риска антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов + дексаметазон по-прежнему являются стандартом лечения, хотя рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) расширяют показания к применению антагониста рецепторов NK1 в этой категории пациентов [17].

Палонсетрон представляет собой селективный антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, который был одобрен в 2003 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration – FDA) для использования с другими противорвотными средствами для профилактики острой тошноты и рвоты, связанных с начальными и повторными курсами высокой или умеренно эметогенной химиотерапии, и для профилактики отсроченной тошноты и рвоты. В 2005 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) одобрило этот препарат с показаниями, аналогичными тем, что и в США.

После перорального приема палонсетрон обладает абсолютной биодоступностью – примерно 97% [18, 19]. У онкологических больных, получавших однократную пероральную дозу нетупитанта/палонсетрона,  $C_{\max}$  для палонсетрона (примерно 0,95 нг/мл) было достигнуто через 5 ч [6]. Воздействие палонсетрона пропорционально дозе в диапазоне доз 0,25–6,8 мг после однократного приема внутрь у здоровых людей. После внутривенного введения фоснетупитанта/палонсетрона у онкологических больных  $C_{\max}$  палонсетрона достигает 0,8 нг/мл ближе к концу 30-минутной инфузии [18, 19]. Палонсетрон широко распределяется в организме: Vz/F 663 L после однократной пероральной дозы нетупитанта/палонсетрона у онкологических больных; Vz 594 L после однократной внутривенной дозы фоснетупитанта/палонсетрона [18]. Связывание с белками плазмы *in vitro* составило 62% [18, 19]. Приблизительно половина введенного палонсетрона метаболизируется до двух неактивных метаболитов – N-оксида и 6-S-гидрокси-палонсетрона [18, 19]. Исследования *in vitro* показывают, что в метаболизме палонсетрона участвует CYP2D6 (и в меньшей степени CYP3A4 и CYP1A2), хотя фармакокинетические параметры палонсетрона существенно не различаются между слабыми и активными метаболиторами CYP2D6-субстраты. После перорального приема нетупитанта/палонсетрона у онкологических больных средний общий клиренс палонсетрона в организме составляет 10,0 л/ч, а период полувыведения – 50 ч [18]. После внутривенной инфузии фоснетупитанта/палонсетрона средний общий клиренс палонсетрона в организме составляет 7,6 л/ч, а конечный период полувыведения – 58 ч. Палонсетрон выводится в основном с мочой [18, 19].

Безопасность палонсетрона приведена в обзоре с метаанализом рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность палонсетрона по отношению к другим препаратам – антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов для профилактики CINV в клинических условиях [20]. Эффективности и безопасности палонсетрона посвящено большое количество публикаций [21–30]. Фармакология палонсетрона теоретически может приводить к различным побочным эффектам. Что касается безопасности, то в метаанализе сообщалось обо всех наиболее распространенных побочных явлениях, связанных с антагонистами 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, таких как запор, головная боль, диарея и головокружение. Метаанализ показал статистическое сходство между палонсетроном и более «старыми» антагонистами по профилю нежелательных явлений, такими как запоры, головная боль и диарея, но палонсетрон был значительно безопаснее, чем более «старые» антагонисты в плане головокружений. В соответствии с этими результатами рандомизированное двойное слепое пилотное исследование изучало эффективность и безопасность палонсетрона для профилактики CINV у пациентов с множественной миеломой, которые получали высокие дозы мелфалана в течение 2 дней перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

26 пациентов были отнесены к одной из трех когорт, получавших палонсетрон в течение 1, 2 или 3 дней подряд. Это пилотное исследование с ограниченным числом пациентов показало, что одно-, двух- или трехдневный прием палонсетрона статистически не отличался по отсутствию рвоты (первичная конечная точка). Кроме того, ни один пациент не прекратил лечение из-за побочных эффектов, которые возникали с аналогичной частотой у пациентов, получавших палонсетрон в течение 1, 2 или 3 дней. Большинство побочных эффектов были легкой или умеренной интенсивности и, по мнению исследователей, не имели отношения к изучаемому препарату [31].

Эффективность палонсетрона также оценена в мета-анализе, включившем 16 исследований, сравнивающих палонсетрон с другими антагонистами 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов в профилактике CINV. В исследования в этом мета-анализе были включены 2896 пациентов, рандомизированных для получения палонсетрона, и 3187 пациентов, рандомизированных для получения любого другого антагониста 5-HT<sub>3</sub>-рецептора. Во всех проанализированных исследованиях участвовали взрослые, за единственным исключением исследования, в котором участвовали дети. Кортикостероиды вводились всем, некоторым пациентам или ни одному из них в пяти, двух и трех исследованиях соответственно. Только в одном исследовании всем пациентам ( $n = 40$ ) был назначен антагонист рецепторов NK1 апепитант [32]. Результаты исследований продемонстрировали статистическое превосходство палонсетрона в четырех из пяти конечных точек во время острой фазы: CR (отношение шансов (ОШ) 1,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,52;  $p = 0,0001$ ), СС (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,12–1,58;  $p = 0,001$ ), рвоты не было (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,10–1,50;  $p = 0,002$ ) и отсутствие тошноты (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,01–1,45;  $p = 0,04$ ). Палонсетрон также статистически превосходил другие антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов в одних и тех же конечных точках во время отсроченной фазы: CR (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,42–1,87;  $p = 0,0001$ ), СС (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,39–1,84;  $p = 0,0001$ ), рвоты нет (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,36–1,82;  $p = 0,0001$ ) и отсутствие тошноты (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,14–1,69;  $p = 0,0009$ ). Статистическая значимость в пользу палонсетрона была достигнута для всех пяти конечных точек в течение общей фазы: CR (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,34–1,77;  $p = 0,0001$ ), СС (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,31–1,81;  $p = 0,0001$ ), отсутствие рвоты (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,32–1,80;  $p = 0,0001$ ), отсутствие тошноты (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,20–1,88;  $p = 0,0003$ ) и никаких экстренных противорвотных средств (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,11–2,13;  $p = 0,01$ ). Следовательно, при вводе без антагониста рецепторов NK1 палонсетрон более эффективен, чем другие антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов для профилактики CINV [31].

В условиях высокого риска развития тошноты и рвоты рекомендации MASCC/ESMO называют палонсетрон в качестве предпочтительного препарата, когда антагонист рецептора NK1 недоступен [33]. Для среднезметогенной химиотерапии текущие рекомендации советуют

комбинацию палонсетрона (на 1-й день) и дексаметазона (на 1–3-й дни)<sup>1</sup> [33, 34]. Абсолютная польза от применения палонсетрона в отношении отсроченного полного ответа, отсроченного полного контроля и общего полного контроля превышает порог в 10%, установленный MASCC и ESMO как достаточный для указания на изменение практических рекомендаций [33]. Кроме того, еще шесть конечных точек (т. е. общий полный ответ, отсутствие отсроченной рвоты, отсутствие общей рвоты, отсутствие отсроченной тошноты, отсутствие общей тошноты и отсутствие дополнительных противорвотных средств в общей фазе) приблизились к пороговому значению, имея от 8 до 10% абсолютного преимущества палонсетрона в отношении риска по сравнению с другими антагонистами 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов. В соответствии с этими результатами исследований палонсетрона, которые не включали антагонист рецептора NK1, исследования показали, что тройная комбинация с апепитантом у пациентов, получавших цисплатин, обеспечивала от 7 до 8% абсолютного преимущества палонсетрона в отношении риска по сравнению с гранисетроном в отношении конечных точек. Аналогичным образом исследования показали, что тройная комбинация с палонсетроном приводила к более эффективному контролю отсроченной тошноты по сравнению с тройной комбинацией с гранисетроном (абсолютная польза от риска составляет 12%) у пациенток с раком молочной железы, получающих режим AC. Важно отметить, что женщины с раком молочной железы, получающие химиотерапию в режиме AC, особенно подвержены тошноте, и отсроченная тошнота остается серьезной проблемой [35]. Результаты исследования M. Saito et al. впервые продемонстрировали, что палонсетрон + многодневный дексаметазон превосходит гранисетрон + многодневный дексаметазон в отношении контроля отсроченного CINV, связанного с химиотерапией на основе цисплатина или режима AC [36]. Хотя длительный период полувыведения палонсетрона позволяет применять его однократно даже при длительном ингибировании 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов в течение нескольких дней (например, для контроля отсроченного CINV), маловероятно, что сам по себе длительный период полувыведения может этим объяснять стойкое превосходство палонсетрона при использовании в комбинации с антагонистом рецепторов NK1 [37–39]. В свете этого имеющиеся в настоящее время данные подтверждают вывод о том, что использование тройной комбинации с палонсетроном потенциально позволяет максимально контролировать отложенный CINV, ассоциируемый с цисплатином или режимом AC. Поскольку результаты профилактики CINV в клинических испытаниях существенно превосходят те, которые достигаются в клинической практике, из-за того что многие пациенты не придерживаются отсроченной профилактики, применение палонсетрона может уменьшить опасения, связанные с плохой приверженностью пациента назначенным лекарствам [40]. Превосходная

<sup>1</sup> NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type. Available at: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).

эффективность палоносетрона при отсроченной тошноте и рвоте также косвенно подтверждается результатами трех рандомизированных исследований, которые продемонстрировали отсутствие побочных эффектов упрощенного режима с палоносетроном и однократной дозой дексаметазона для контроля CINV, связанного со средне-эметогенной химиотерапией или режимом АС.

Ниже приводится клиническое наблюдение лечения пациентки цитостатическими препаратами, обладающими значительной эметогенностью.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

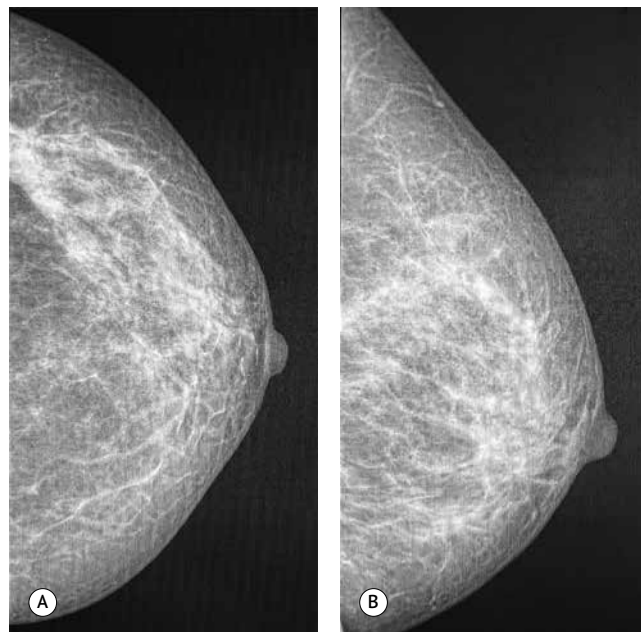
Пациентка Г., 1981 года рождения, больна с 2022 г., возраст на момент начала заболевания – 41 год. Опухоль выявила самостоятельно в июле 2022 г., что и послужило поводом для обращения в медицинское учреждение. По молочной железе произведена тонкоигольная пункция опухолевидного образования, и цитологически не исключался злокачественный процесс. Направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Уфа). В условиях диспансера произведена трепанобиопсия опухоли под ультразвуковой навигацией. Диагноз верифицирован морфологически и по данным иммуногистохимического исследования. Констатировано наличие инфильтрирующей карциномы молочной железы протокового типа, умеренной степени злокачественности. По данным иммуногистохимического исследования – нелюминальный HER-позитивный рак молочной железы. По данным проведенного клинического обследования установлена распространенность заболевания. Данные маммографии и компьютерной томографии (КТ) представлены на *рис. 1* и *2*.

Установлен диагноз: рак левой молочной железы ст. IIA T1CN1M0 гр. II. Согласно клиническим рекомендациям, показано проведение неоадьювантной терапии, также перед началом неоадьювантной лекарственной терапии выполнена разметка опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении [41, 42]. Режим неоадьювантной химиотерапии выбран следующий – DCH + пертузумаб: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в 1-й день 1 раз в 3 нед., карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 6 курсов [43, 44].

Выбранный режим является высокоэметогенным в связи с наличием в схеме карбоплатина. 29 августа 2022 г. начат первый курс химиотерапии со стандартной противорвотной терапией, включая ондансетрон и дексаметазон. После первого курса в течение 7 дней отмечала выраженную тошноту и рвоту по критериям CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.5.0 III ст. Так, пациентке потребовалась госпитализация в стационар для проведения инфузионной терапии. Нежелательное явление разрешилось, но пациентка от продолжения неоадьювантной химиотерапии воздержалась. Второй курс неоадьювантной химиотерапии

● **Рисунок 1.** Маммография: узловое образование левой молочной железы с кальцинациями

● **Figure 1.** Mammogram: a calcified nodular lesion in the left breast



● **Рисунок 2.** Компьютерная томография: узловое образование левой молочной железы с активным накоплением контраста (больше данных о злокачественной опухоли с очагами отсева), аксиллярная лимфоаденопатия

● **Figure 2.** Computed tomography scan: a calcified nodular lesion in the left breast showing active contrast enhancement (more evidence for a malignant tumour with metastatic foci), axillary lymphadenopathy



начат с нарушением тайминга более 7 дней. В качестве антиэметогенного средства выбран препарат палоносетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов. Механизм действия связан с подавлением рвотного рефлекса путем блокады серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов на уровне нейронов центральной и периферической нервной системы. На этом механизме основано предупреждение и лечение вызванных цитостатической химио- и радиотерапией тошноты и рвоты, связанной с повышением содержания серотонина, который путем активации вагусных афферентных, содержащих 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы волокон вызывает рвотный рефлекс. В свою очередь, палоносетрон не угнетает и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Второй курс пациентка перенесла удовлетворительно, тошнота была I ст. по CTCAE v.5.0.

В последующем пациентка получила полный курс неoadъювантной химиотерапии в режиме DCH + пертузумаб до 6 курсов. Эпизодов тошноты более I ст. не отмечено на фоне применения палонсетрона. Отмечалась гематологическая токсичность: анемия I ст., нейтропения II ст., лейкопения II ст. На контрольной маммографии после 6 курсов химиотерапии констатирован полный ответ. По данным контрольного КТ увеличенные подмышечные лимфоузлы отсутствуют.

11 января 2023 г. произведена подкожная радикальная мастэктомия слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцей в комбинации с эндопротезом. В морфологическом заключении констатирован полный лечебный патоморфоз карциномы молочной железы IV ст. по Лавниковой, RCB 0, что свидетельствует об эффективности проведенной неoadъювантной химиотерапии. В свою очередь, неoadъювантная химиотерапия проведена в полном объеме благодаря в том числе и антиэметогенным препаратам.

В настоящее время пациентка получает адъювантную терапию трастузумабом в монорежиме. Предполагается курс лучевой терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение неoadъювантной химиотерапии при злокачественных новообразованиях является неотъемлемым компонентом противоопухолевой терапии. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует важность неoadъювантной химиотерапии. После 6 проведенных курсов химиотерапии в режиме DCH + пертузумаб получен полный патоморфологический ответ.

У пациентки после первого курса химиотерапии развилось достаточно серьезное осложнение в виде рвоты, что потребовало госпитализации в стационар для проведения инфузионной терапии. Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, являются побочным эффектом лечения злокачественных новообразований, поражающим до 40% пациентов [7]. Тошнота и рвота являются наиболее опасными, а также наиболее распространенными побочными эффектами среди пациентов, проходящих химиотерапию [45]. Медицинские работники должны быть осведомлены о CINV, и необходимо превентивно управлять симптомами,

чтобы улучшить комфорт пациента и соблюдение им режима лечения. Существует резкая разница между восприятием медицинскими работниками побочных эффектов химиотерапии и опытом пациентов, что приводит к плохому контролю [46]. В обзорном исследовании 300 европейских онкологов сообщили, что основной причиной неудач противорвотного лечения была недооценка эметогенности химиотерапии [47]. В свою очередь, знание и обеспечение профилактики CINV могут помочь предотвратить последствия неразрешенного CINV, такие как анорексия, электролитные нарушения и повреждения желудка или пищевода при многократной рвоте. В дополнение к физическим последствиям больные раком страдают от общего ухудшения качества жизни с общим ухудшением физического и психического здоровья, а также психологических и семейных проблем. С этой целью CINV является одним из наиболее важных факторов, влияющих на качество жизни пациента, и существенной причиной отказа от продолжения химиотерапевтических циклов, ставя под угрозу эффективность лечения.

Приведенное наблюдение демонстрирует эффективность применения палонсетрона у пациентки молодого возраста, когда неoadъювантная химиотерапия является одним из важных факторов эффективности лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности антиэметогенной терапии в настоящее время позволяют пациентам получать полные режимы химиотерапии, что улучшает результаты лечения. Такие высокоэметогенные режимы, как DCH и AC, используемые в лечении рака молочной железы, с соответствующей профилактикой тошноты и рвоты позволяют рассчитывать на успех в лечении этой категории пациентов. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность палонсетрона в неoadъювантной химиотерапии у молодой пациентки, что позволило завершить весь курс лечения. После завершения неадъювантной химиотерапии произведена радикальная операция и констатирован полный морфологический ответ.

Поступила / Received 03.05.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2023  
Принята в печать / Accepted 26.05.2023

## Список литературы / References

1. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol.* 2011;22(1):30–38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq600>.
2. Jordan K, Chan A, Gralla RJ, Jahn F, Rapoport B, Warr D, Hesketh PJ. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):271–275. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3332-x>.
3. Howlader N, Noone A.M., Krapcho M., Garshell J., Neyman N., Altekruse S.F. et al. (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013. Available at: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2010/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/).
4. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1356–1367. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1515442>.
5. Tajeja N., Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. *Postgrad Med J.* 2016;92(1083):34–40. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-132969>.
6. Di Mattei V.E., Carnelli L., Carrara L., Bernardi M., Crespi G., Rancoita P.M.V. et al. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Women With Gynecological Cancer: A Preliminary Single-Center Study Investigating Medical and Psychosocial Risk Factors. *Cancer Nurs.* 2016;39(6):E52–E59. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000342>.
7. Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M., Roeland E., Schwartzberg L., Dielenseger P. et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1260–1267. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx100>.
8. Furukawa N., Akasaka J., Shigemitsu A., Sasaki Y., Nagai A., Kawaguchi R., Kobayashi H. Evaluation of the relation between patient characteristics and the state of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(4):859–864. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3058-7>.
9. Hu Z., Liang W., Yang Y., Keefe D., Ma Y., Zhao Y. et al. Personalized Estimate of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Development and External Validation of a Nomogram in Cancer Patients Receiving Highly/

- Moderately Emetogenic Chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2476. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002476>.
10. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:192–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.015>.
  11. Hesketh PJ, Aapro M, Street J.C., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(9):1171–1177. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0737-9>.
  12. Viale P.H., Grande C., Moore S. Efficacy and cost: avoiding undertreatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16(4):E133–141. <https://doi.org/10.1188/12.CJON.E133-E141>.
  13. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P., Weiss G.R., Spiridonidis C.H., Baker L.H. et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2459–2465. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2459>.
  14. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh PJ., Kris M.G., Somerfield M.R., Lyman G.H. Antiemetic Use in Oncology: Updated Guideline Recommendations from ASCO. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012;32:532–540. [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2012.32.230](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2012.32.230).
  15. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Bruera E. et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v119–v133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv270>.
  16. Hesketh PJ., Bohlke K., Lyman G.H., Basch E., Chesney M., Clark-Snow R.A. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):381–386. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3635>.
  17. Shimokawa M., Haratake N., Takada K., Toyokawa G., Takamori S., Mizuki F. et al. Combination Antiemetic Therapy for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with NSCLC Receiving Carboplatin-Based Chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2022;14:2673–2680. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S370961>.
  18. Siddiqui M.A., Scott L.J. Palonosetron. *Drugs*. 2004;64(10):1125–1132. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464100-00006>.
  19. Yang L.P., Scott L.J. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs*. 2009;69(16):2257–2278. <https://doi.org/10.2165/11200980-000000000-00000>.
  20. Popovic M., Warr D.G., Deangelis C., Tsao M., Chan K.K., Poon M. et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1685–1697. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2175-6>.
  21. Hashimoto H., Yamanaka T., Shimada Y., Arata K., Matsui R., Goto K. et al. Palonosetron (PALO) versus granisetron (GRA) in the triplet regimen with dexamethasone (DEX) and aprepitant (APR) for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients (pts) receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) with cisplatin (CDDP): A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl. 15):9621–9621. [https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.9621](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9621).
  22. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011;9(5):188–195. <https://doi.org/10.1016/j.suponc.2011.05.002>.
  23. Hesketh PJ., Rossi G., Rizzi G., Palmas M., Alyasova A., Bondarenko I. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1340–1346. <https://doi.org/10.1093/annonc/mtu110>.
  24. Roila F., Ruggeri B., Ballatori E., Fatigoni S., Caserta C., Licitra L. et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized, double-blind study. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1248–1253. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl132>.
  25. Aapro M., Rugo H., Rossi G., Rizzi G., Borroni M.E., Bondarenko I. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1328–1333. <https://doi.org/10.1093/annonc/mtu101>.
  26. Roila F., Ruggeri B., Ballatori E., Del Favero A., Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):101–106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4547>.
  27. Matsumoto K., Takahashi M., Sato K., Osaki A., Takano T., Naito Y. et al. A double-blind, randomized, multicenter phase 3 study of palonosetron vs granisetron combined with dexamethasone and fosaprepitant to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracycline and cyclophosphamide. *Cancer Med*. 2020;9(10):3319–3327. <https://doi.org/10.1002/cam4.2979>.
  28. Aapro M., Fabi A., Nolè F., Medici M., Steger G., Bachmann C. et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1083–1088. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp584>.
  29. Celio L., Frustaci S., Denaro A., Buonadonna A., Ardizzone A., Piazza E. et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1217–1225. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0941-7>.
  30. Komatsu Y., Okita K., Yuki S., Furuhashi T., Fukushima H., Masuko H. et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. *Cancer Sci*. 2015;106(7):891–895. <https://doi.org/10.1111/cas.12675>.
  31. Celio L., Niger M., Ricchini F., Agustoni F. Palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an evidence-based review of safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid*. 2015;10:75–87. <https://doi.org/10.2147/CE.S65555>.
  32. Wenzell C.M., Berger M.J., Blazer M.A., Crawford B.S., Griffith N.L., Wesolowski R. et al. Pilot study on the efficacy of an ondansetron- versus palonosetron-containing antiemetic regimen prior to highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2845–2851. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1865-9>.
  33. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Einhorn L.H., Ballatori E. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v232–243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl194>.
  34. Hesketh PJ., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3240–3261. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4789>.
  35. Navari R.M. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs*. 2013;73(3):249–262. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0019-1>.
  36. Saito M., Aogi K., Sekine I., Yoshizawa H., Yanagita Y., Sakai H. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):115–124. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70313-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70313-9).
  37. Rojas C., Stathis M., Thomas A.G., Massuda E.B., Alt J., Zhang J. et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Anesth Analg*. 2008;107(2):469–478. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172fa74>.
  38. Rojas C., Thomas A.G., Alt J., Stathis M., Zhang J., Rubenstein E.B. et al. Palonosetron triggers 5-HT<sub>3</sub> receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol*. 2010;626(2–3):193–199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.002>.
  39. Rojas C., Li Y., Zhang J., Stathis M., Alt J., Thomas A.G. et al. The antiemetic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(2):362–368. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.166181>.
  40. Schwartzberg L. Addressing the value of novel therapies in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):825–834. <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.957683>.
  41. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnant M., Dubsky P., Loibl S. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–1712. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308>.
  42. Allevi G., Strina C., Andreis D., Zannoni V., Bazzola L., Bonardi S. et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1587–1592. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.151>.
  43. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAE). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mtt182>.
  44. Hussain N., Said A.S.A., Khan Z. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia. *Int J Breast Cancer*. 2018;6:106041. <https://doi.org/10.1155/2018/6106041>.
  45. Lorusso D., Bria E., Costantini A., Di Maio M., Rosti G., Mancuso A. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life – An Italian survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(2). <https://doi.org/10.1111/ecc.12618>.
  46. Grunberg S.M., Deuson R.R., Mavros P., Gelling O., Hansen M., Cruciani G. et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004;100(10):2261–2268. <https://doi.org/10.1002/cncr.20230>.
  47. Aapro M., Ruffo P., Panteri R., Costa S., Piovesana V. Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: A quantitative market research-based survey. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2018;1(4):e1127. <https://doi.org/10.1002/cnr.21127>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев

Написание текста – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев

Сбор и обработка материала – К.В. Меньшиков

Обзор литературы – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Перевод на английский язык – А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева

Редактирование – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, А.А. Измаилов

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev

Text development – Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev

Collection and processing of material – Konstantin V. Menshikov

Literature review – Ainur F. Nasretidinov, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova

Translation into English – Ainur F. Nasretidinov

Material analysis – Ainur F. Nasretidinov, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Nadezda I. Sultanbaeva

Editing – Ainur F. Nasretidinov, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov

**Информация об авторах:**

**Меньшиков Константин Викторович**, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, 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, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; [kmenshikov80@bk.ru](mailto:kmenshikov80@bk.ru)

**Мусин Шамиль Исмагилович**, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, 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, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; [musin\\_shamil@mail.ru](mailto:musin_shamil@mail.ru)

**Султанбаев Александр Валерьевич**, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

**Насретдинов Айнура Фанутович**, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

**Султанбаева Надежда Ивановна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; [nd.sultan@rambler.ru](mailto:nd.sultan@rambler.ru)

**Меньшикова Ирина Асхатовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; [i-menshikova@bk.ru](mailto:i-menshikova@bk.ru)

**Аюпов Рустем Талгатович**, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; [ru2003@bk.ru](mailto:ru2003@bk.ru)

**Измаилов Адель Альбертович**, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; [izmailov75@mail.ru](mailto:izmailov75@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Konstantin V. Menshikov**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; [kmenshikov80@bk.ru](mailto:kmenshikov80@bk.ru)

**Shamil I. Musin**, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; [musin\\_shamil@mail.ru](mailto:musin_shamil@mail.ru)

**Alexander V. Sultanbaev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

**Ainur F. Nasretidinov**, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

**Nadezda I. Sultanbaeva**, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; [nd.sultan@rambler.ru](mailto:nd.sultan@rambler.ru)

**Irina A. Menshikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; [i-menshikova@bk.ru](mailto:i-menshikova@bk.ru)

**Rustam T. Ayupov**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; [ru2003@bk.ru](mailto:ru2003@bk.ru)

**Adel A. Izmailov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; [izmailov75@mail.ru](mailto:izmailov75@mail.ru)