

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-71-77>

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ (СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМ ДЛЯ НЕЗАВИСИМОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Д.А. Чекини¹, Н.М. Кутаков¹, Т.А. Сенькина², П.А. Зейналова^{1,3}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²АНОО ВО «Медицинский университет МГИМО-МЕД»; Россия, 143007, Московская обл., Одинцово, ул. Новоспортивная, 3;

³кафедра онкологии ФGAOU ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

Изучение проблемы первично-множественных злокачественных образований (ПМЗО) приобретает все большую актуальность и значимость в современной клинической онкологии. ПМЗО представляют собой разнообразную группу опухолей различного генеза, локализующихся в одном или нескольких органах, независимых друг от друга. Благодаря внедрению в клиническую практику микроинфузионных одноразовых эластомерных помп при лечении онкологических пациентов с ПМЗО успешно проводится непрерывное циклическое лекарственное лечение как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Значительные успехи специфической терапии привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с ПМЗО. Длительное введение препаратов с помощью инфузионной помпы с заданной скоростью позволяет доставлять цитостатики в организм пациента в строго контролируемых количествах.

В статье представлены 2 клинических случая эффективного противоопухолевого лечения пациентов с ПМЗО с использованием инфузионных помп.

Ключевые слова: микроинфузионные эластомерные помпы, первично-множественные злокачественные образования, качество жизни, химиотерапия

Для цитирования: Чекини Д.А., Кутаков Н.М., Сенькина Т.А., Зейналова П.А. Лечение пациентов с первично-множественными злокачественными образованиями (солидными опухолями и злокачественными заболеваниями кроветворной ткани) с использованием систем для независимой пролонгированной инфузионной терапии. Клинические наблюдения. MD-Оnco 2024;4(1):71–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-71-77>

TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS (SOLID TUMORS AND MALIGNANT DISEASES OF THE HEMATOPOIETIC TISSUE) USING SYSTEMS FOR INDEPENDENT PROLONGED INFUSION THERAPY. CLINICAL OBSERVATIONS

D.A. Chekini¹, N.M. Kutakov¹, T.A. Sen'kina², P.A. Zeynalova^{1,3}

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²MGIMO-MED Medical University; 3 Novosportivnaya St., Odintsovo, Moscow region 143007, Russia

³Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Djennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Study of the problem of multiple primary malignant neoplasms (MPMN) becomes more important and significant in modern clinical oncology. MPMN is a varied group of independent tumors of varying origin located in one or several organs. Due to introduction of single-use elastomeric microinfusion pumps into the clinical practice, continuous cyclical drug outpatient and in-hospital treatment of oncological patients with MPMN can be performed. Significant successes of specific therapy led to increased lifespan of patients with MPMN. Prolonged

administration of drugs using infusion pump with set velocity allows to deliver cytostatics into the patient's body in strictly controlled amounts. The article presents 2 clinical cases of effective antitumor treatment of patients with MPMNs using infusion pumps.

Keywords: elastomeric microinfusion pumps, multiple primary malignant neoplasms, quality of life, chemotherapy

For citation: Chekini D.A., Kutakov N.M., Sen'kina T.A., Zeynalova P.A. Treatment of patients with multiple primary malignant neoplasms (solid tumors and malignant diseases of the hematopoietic tissue) using systems for independent prolonged infusion therapy. Clinical observations. MD-Onco 2024;4(1):71–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-71-77>

ВВЕДЕНИЕ

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗО) на сегодняшний день занимают одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в мире. Общая частота ПМЗО в популяции составляет от 2,4 до 17 % [1]. Факторами, объясняющими увеличение частоты ПМЗО, являются оптимизация специфического лечения, скрининга и наблюдения за больными со злокачественными новообразованиями. Пациенты, у которых было выявлено первичное новообразование, подвергаются повышенному риску возникновения второго первичного рака по сравнению с общей популяцией [2].

Наиболее частые локализации ПМЗО — толстая кишка, бронхи, легкие, молочная железа и др. Существует несколько классификаций ПМЗО. В зависимости от интервала между обнаружением новообразований ПМЗО подразделяют на синхронные и метакхронные. Синхронными называют новообразования при возникновении 2 и/или более опухолей в течение 6 мес. При интервале >6 мес опухоли называют метакхронными. Вне зависимости от локализации чаще встречаются метакхронные ПМЗО, на долю синхронных приходится 30,1 % [3–6]. Также выделяют комбинированные ПМЗО — 3 или более злокачественных новообразований. Возникновение ПМЗО не является редкостью, их частота, по данным зарубежных авторов, составляет 0,73–11,7 % в зависимости от прижизненной и посмертной постановки диагноза и увеличивается с каждым годом [7].

Часто больным с ПМЗО необходимы длительные многочисленные циклы противоопухолевого лекарственного лечения, что требует использования микроинфузионных одноразовых эластомерных помп (МОЭП). На сегодняшний день выделяют 2 типа переносных инфузионных систем: многоразовые аккумуляторные и одноразовые механические устройства. Многоразовые системы могут предоставлять графики, различные данные и отчеты по результатам инфузии и не имеют ограничений по объему и скорости введения препаратов [8, 9]. Однако на российском рынке представлены только одноразовые механические системы.

В настоящее время все большее число пациентов нуждаются в проведении длительных инфузий цито-

статика, для которых необходимы МОЭП. Инфузионные системы применяются не только в терапии солидных опухолей, но и при лечении гематологических нозологий, поскольку позволяют проводить длительные инфузии нескольких противоопухолевых препаратов одновременно без ограничения деятельности пациента [10].

При лечении солидных опухолей, особенно колоректального рака, аденокарциномы желудка, пищевода, сарком и др., химиопрепараты 5-фторурацил, ифосфамид вводятся путем длительной непрерывной инфузии с использованием МОЭП. Например, при метастатическом колоректальном раке с нерезектабельными метастазами при левосторонней локализации первичной опухоли и при отсутствии мутаций генов семейства *RAS* и/или *BRAF*V600E к химиотерапевтическим агентам должен быть добавлен таргетный препарат из группы анти-EGFR-моноклональных антител — цетуксимаб или панитумумаб. Это еще раз показывает невозможность проведения полноценного лечения данной группы больных без использования инфузионной помпы, поскольку анти-EGFR-моноклональные антитела применяются только в комбинации с инфузионным 5-фторурацилом. У больных с опухолями желудочно-кишечного тракта, в частности гастроэзофагеальным раком, часто возникают такие осложнения, как инфекционный процесс, кахексия, дисфагия, что нарушает пероральный прием химиопрепаратов, антибиотиков, а также пищевых продуктов. Это подчеркивает целесообразность использования МОЭП для инфузионных введений химиопрепаратов, антибиотиков, парентерального питания, а также проведения интраоперационной и послеоперационной анальгезии [11].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 56 лет, обратился в Клинический госпиталь «Лапино» в ноябре 2021 г. Из анамнеза известно, что в 2010 г. была диагностирована лимфома Ходжкина (вариант нодулярный склероз, I тип) с вовлечением шейно-надключичных лимфатических узлов справа и внутригрудных лимфатических узлов, II стадия. Больному проведено 6 циклов лекарственной терапии в режиме ABVD с последующей дистанционной лучевой терапией на зоны исходного опухолевого поражения (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр). Достигнута полная ремиссия

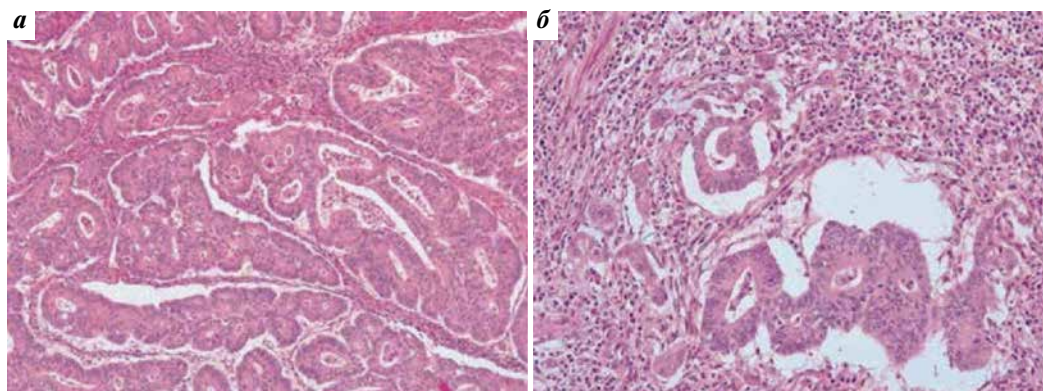


Рис. 1. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а — железистые комплексы атипичных клеток ($\times 100$); б — почкование опухоли низкой степени в фронте инвазии. В левой и верхней части препарата определяются мелкие комплексы из единичных клеток ($\times 200$)

Fig. 1. Histological examination (hematoxylin and eosin staining): а — glandular complexes of atypical cells ($\times 100$); б — budding of low-grade tumor at the invasion front. In the upper left part of the slide, small complexes of individual cells are visualized ($\times 200$)

(отрицательная по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)), подтвержденная результатами контрольных исследований в 2018 г. и впоследствии в ноябре 2021 г.

В ноябре 2020 г. пациента стали беспокоить боли в эпи- и гипогастральной областях, нижних отделах спины с иррадиацией в левую нижнюю конечность. Проведено обследование, по результатам которого выявлена опухоль верхней трети сигмовидной кишки с регионарной лимфаденопатией.

По данным гистологического исследования биоптата опухоли и при последующем пересмотре готовых препаратов в лаборатории патоморфологии Клинического госпиталя «Лапино» диагностирована аденокарцинома толстой кишки низкой степени злокачественности, представленная железистыми структурами (рис. 1, а), с инвазивным ростом через всю толщу мышечного слоя стенки кишки в жировую клетчатку с вовлечением субсерозного слоя; опухолевое почкование слабой степени (рис. 1, б).

В 5 из 8 фрагментов лимфатических узлов выявлены метастазы рака аналогичного строения, в жировой клетчатке определялся опухолевый депозит pT3N2aM0, G₂, IIb стадия (согласно 8-му изданию Международной TNM-классификации злокачественных опухолей рака ободочной и прямой кишки).

Пациенту была выполнена лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия, после чего проведено 3 курса адъювантной химиотерапии в режиме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин в дозе 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й или 1–15-й дни; цикл 21 день). После 3-го курса отмечены экстравазация и некроз мягких тканей руки. В связи с этим лечение было приостановлено и далее по данной схеме не проводилось. Через 6 мес после окончания лечения по данным компьютерной томографии брюшной полости и ПЭТ/КТ зафиксировано прогрессирование заболевания (метастатическое поражение печени (рис. 2, а) и забрюшинных лимфатических узлов (рис. 2, б)), в связи с чем больной обратился в Клинический госпиталь «Лапино» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

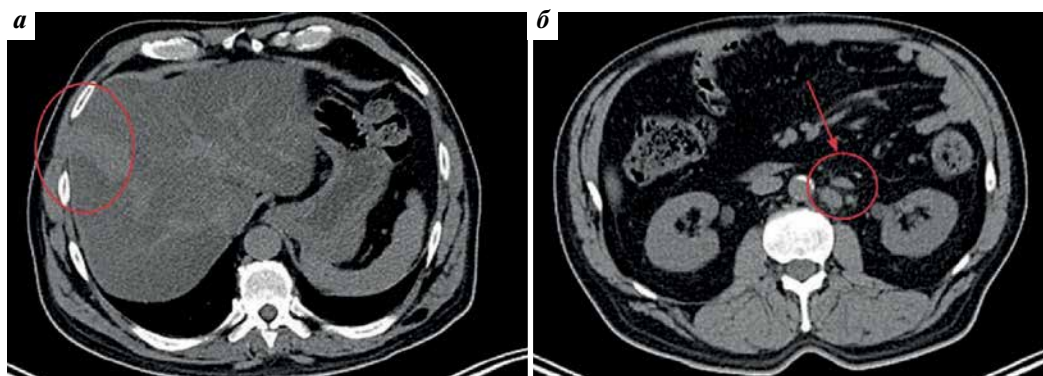


Рис. 2. Компьютерные томограммы брюшной полости: а — метастатическое поражение печени (отмечено овалом); б — метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов (отмечено овалом)

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal cavity: а — metastases in the liver (marked with an oval); б — metastases in the retroperitoneal lymph nodes (oval)

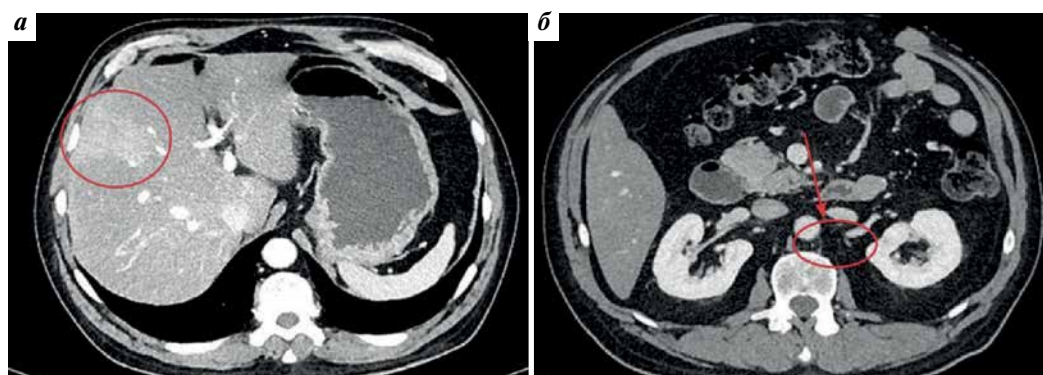


Рис. 3. Компьютерные томограммы брюшной полости: а — метастатический очаг в печени (отмечен овалом); б — выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы не определяются (овал)

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal cavity: а — metastatic lesion in the liver (oval); б — previously observed retroperitoneal lymph nodes are not visualized (oval)

Учитывая морфологический диагноз, распространенность опухолевого процесса, условную резектабельность очага в печени, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, пациенту была начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI с использованием МОЭП (иринотекан 180 мг/м^2 в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 в 1-й день, фторурацил 320 мг/м^2 внутривенно (в/в) струйно в 1-й день + фторурацил 1800 мг/м^2 в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни; цикл 14 дней) с редукцией дозы фторурацила на 25 % из-за высокого риска развития нежелательных сердечно-сосудистых явлений (спазм коронарных артерий). Также решено было воздержаться от применения моноклональных антител.

После 6-го цикла в режиме FOLFIRI пациент отметил появление ангинозных болей в состоянии покоя, купирующихся приемом нитроглицерина, в связи с чем была выполнена селективная коронарография.

Диагностировано многососудистое критическое стенотическое поражение коронарных артерий: стеноз в средней трети передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 95 и 85 %, в дистальной трети — 80 %, окклюзия а. intermedia от устья и стеноз в средней трети правой коронарной артерии — 55 %.

С учетом уменьшения забрюшинных лимфатических узлов в размерах и рентгенологических признаков распада метастатического очага в печени на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, а также предполагаемого оперативного вмешательства в объеме удаления очага в печени запланировано продолжение лечения в прежнем объеме.

Проведен мультидисциплинарный консилиум с участием онкологов, кардиологов, рентгенэндоваскулярных хирургов: решено выполнить аортокоронарное шунтирование. Выполнены маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование а. intermedia на работающем сердце.

Через месяц после выполненного оперативного вмешательства возобновлена противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI с редукцией дозы фторурацила на 50 %.

Однако по данным контрольного обследования в августе 2022 г. (после 11-го цикла) отмечено возобновление роста забрюшинных лимфатических узлов, в связи с чем проведена смена программы терапии на FOLFOX + цетуксимаб (оксалиплатин 85 мг/м^2 в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 в/в в 1-й день, фторурацил 400 мг/м^2 в/в в 1-й день + фторурацил 1200 мг/м^2 в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни, цетуксимаб 500 мг/м^2 в/в в 1-й день; цикл 14 дней). Терапия проводилась с использованием МОЭП.

С сентября 2022 г. по март 2023 г. пациент получил в данном режиме 12 циклов с положительным противоопухолевым эффектом уже после 4-го цикла. По данным контрольного обследования в январе 2023 г. метастатический очаг в печени незначительно уменьшился в размере (рис. 3, а), а выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы перестали определяться (рис. 3, б). В марте 2023 г. при контрольном обследовании отмечены увеличение участка патологической инфильтрации в S5/8 печени на 5 мм, появление аналогичного участка в S4a (метастаз), уменьшение забрюшинных лимфатических узлов.

В апреле 2023 г. проведена химиоэмболизация правой печеночной артерии оксалиплатином и фторурацилом, в июне 2023 г. — химиоэмболизация правой печеночной артерии иринотеканом.

С июня 2023 г. начата 3-я линия терапии по схеме FOLFIRI + бевацизумаб с использованием МОЭП (иринотекан 180 мг/м^2 в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м^2 в 1-й день + фторурацил 400 мг/м^2 в/в струйно в 1-й день + фторурацил $2000\text{--}2600 \text{ мг/м}^2$ (по $1000\text{--}1300 \text{ мг/м}^2$ в сутки) 46-часовая инфузия в 1–2-й дни; бевацизумаб 5 мг/кг в 1-й день; цикл 14 дней). При контрольном обследовании в августе 2023 г. после 4 курсов отмечена поло-

жизельная динамика в виде уменьшения множественных очагов вторичного характера в паренхиме легких и единичных образований вторичного характера в печени. При контрольной ПЭТ/КТ в ноябре 2023 г. — без признаков прогрессирования.

На данный момент проведены 14 курсов 3-й линии химиотерапии по схеме FOLFIRI + бевацизумаб, планируется очередное контрольное обследование.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент А., 73 лет, обратился в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» в марте 2023 г. Из анамнеза: наблюдался у онколога по поводу диффузной В-крупноклеточной лимфомы с вовлечением желудка, IEA стадии. Проведено 6 курсов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP, достигнута полная ремиссия, которая сохраняется, по данным контрольных обследований, по настоящее время.

В марте 2023 г. пациента стали беспокоить боли в правых отделах живота. Проведено обследование, по результатам которого выявлена опухоль в слепой кишке с регионарной лимфаденопатией (утолщение стенок слепой кишки до 22 мм на протяжении 70 мм, лимфатические узлы увеличены до 10 мм). По данным гистологического исследования биоптата опухоли диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки.

12 апреля 2023 г. выполнена лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия. Интраоперационно выявлена малоподвижная опухоль, вовлекающая в процесс терминальный отдел подвздошной кишки и прорастающая в париетальную брюшину боковой стенки живота. При ревизии печени в S2-сегменте определялось белесоватого цвета новообразование размерами 5 × 4 мм, подозрительное на метастаз. Выполнена атипичная резекция S2-сегмента печени в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании диагностирована аденокарцинома слепой кишки низкой степени злокачественности (умеренно дифференцированная) с прорастанием серозной оболочки и подрастанием к стенке подвздошной кишки, врастанием в параколическую и паранефральную клетчатку, почкованием низкой степени, без лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии, с метастазами в 3 из 27 обнаруженных и исследованных регионарных лимфатических узлов (апикальный лимфатический узел не поражен), метастазом колоректальной аденокарциномы в печени pT3a pN1b pM1a, IV стадия (согласно 8-му изданию Международной TNM-классификации злокачественных опухолей рака ободочной и прямой кишки).

Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, по данным которой определялись многочисленные очаговые изменения обеих долей печени вторичного генеза.

Молекулярно-генетическое исследование от мая 2023 г.: активирующих мутаций в генах KRAS, NRAS,

BRAF не выявлено (дикий тип), признаки микросателлитной нестабильности отсутствуют (MSS).

Проведен онкологический консилиум: рекомендовано назначение 1-й линии химиотерапии по схеме FOLFOX + цетуксимаб (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 1200 мг/м² в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни, цетуксимаб 500 мг/м² в/в в 1-й день; цикл 14 дней). Терапия проводилась с использованием МОЭП.

С мая по июль 2023 г. больной получил 5 курсов 1-й линии терапии по схеме FOLFOX + цетуксимаб. При контрольном обследовании в июле 2023 г. по данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости отмечена полная регрессия очагов в печени (ранее в обеих долях печени не менее 17–20 очагов ограничения диффузии размерами 5–10 мм). В зоне сканирования в правом легком плоский участок треугольной формы: субплевральный очаг — 9 мм.

В связи с появлением солитарного очага в S4 правого легкого на фоне полной регрессии множественных метастазов в печени, вероятностью метастатического поражения в августе 2023 г. выполнена торакоскопическая резекция верхней доли правого легкого. С учетом данных гистологического исследования об отсутствии опухолевого роста в легком, а также положительной динамики в виде полной регрессии очагов в печени было рекомендовано продолжить лечение по прежней схеме: FOLFOX + цетуксимаб.

С августа по сентябрь 2023 г. проведены 6–8-й курсы. В октябре 2023 г. выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, по данным которой зарегистрирована полная регрессия метастазов в печени. В связи с этим рекомендована поддерживающая терапия по схеме DeGramont + цетуксимаб (кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день, фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки), цетуксимаб 500 мг/м² в/в в 1-й день; цикл 14 дней).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленных клинических наблюдениях 46-часовые инфузии фторурацила проводили с использованием МОЭП.

Микроинфузионные одноразовые эластомерные помпы чаще всего устанавливают в инфузионные порт-системы или центральные венозные катетеры, обеспечивающие комфортный и безопасный венозный доступ. При внутривенном введении химиопрепаратов групп везикантов и ирритантов могут развиваться такие осложнения, как флебит и экстравазация, что приводит к обширным некрозам кожи и подкожной клетчатки [12]. МОЭП обеспечивают комфортное проведение длительной инфузионной терапии, сохраняя при этом мобильность пациента, их применяют для проведения химиотерапии и введения анальгетиков

в стационарных и амбулаторных условиях, в отдельных случаях — на дому. Преимуществами МОЭП являются их малый вес, небольшие размеры, простота использования, независимость от внешнего источника питания, должные непрерывность и цикличность введения препаратов [13]. С учетом массового использования в масштабах даже одного лечебного учреждения применяемые устройства должны быть надежными, обеспечивающими постоянную установленную скорость введения, требующими минимума наблюдения и ухода со стороны медицинского персонала. К недостаткам МОЭП относят невозможность изменения скорости инфузии и мониторинга потребности пациентов в обезболивании при проведении длительной анальгезии. Однако, несмотря на вышеуказанные недостатки МОЭП, их преимущества преобладают и делают их незаменимыми устройствами в клинической практике.

Важно отметить, что для дальнейшего улучшения качества медицинской помощи в нашей стране необходим доступ к многократным помпам, поскольку они позволяют осуществлять мониторинг потребности

онкологических больных в анальгезии, что делает возможным проведение адекватной обезболивающей терапии, а также коррекции скорости инфузии с ретроспективной оценкой данного показателя при необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют эффективность использования МОЭП при лекарственном лечении пациентов с ПМЗО. Оптимальное проведение противоопухолевой терапии является важным фактором в увеличении продолжительности жизни пациентов с ПМЗО. МОЭП обеспечивают непрерывность и цикличность получения противоопухолевой терапии в клинической практике пациентами с солидными злокачественными опухолями и злокачественными заболеваниями кроветворной ткани, при этом пациенты остаются мобильными. Таким образом, лекарственное лечение с использованием инфузионных помп позволяет сохранять привычный образ жизни пациентов, что способствует улучшению качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):363–85. DOI: 10.3322/caac.21565
2. Coyte A., Morrison D.S., McLoone P. Second primary cancer risk — the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study. *BMC Cancer* 2014;14:272. DOI: 10.1186/1471-2407-14-272
3. Cianfriglia F., Di Gregorio D.A., Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 1999;35(2):157–63. DOI: 10.1016/s1368-8375(98)00105-5
4. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd edn., 1st revision. Ed. by A. Fritz, C. Percy, A. Jack et al. WHO, 2013. 252 p.
5. A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Workshop proceedings from December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. Ed. by H.L. Howe. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, 2003. 40 p.
6. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневы В.А. Первично-множественные злокачественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация* 2015;(6):93–102. Доступно по: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/download/167/168>
7. Stepanova Yu.A., Kalinin D.V., Vishnevsky V.A. Primary multiple malignant tumors (literature review). *Meditinskaya vizualizatsia = Medical Imaging* 2015;(6):93–102. Available at: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/download/167/168>
8. Агабекян Г.О., Кропотов М.А., Саприна О.А. и др. Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы). *Современная онкология* 2014;16(2):82–6. Agabekyan G.O., Kropotov M.A., Saprina O.A. et al. Second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma (review of the literature). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2014;16(2):82–6. (In Russ.).
9. ICU Medical large volume infusion pump. Available at: <https://www.icumed.com/products/infusion-therapy/infusion-pumps-and-software/plum-large-volume-pumps/plum-360/>.
10. Baxter Healthcare Corporation. Operator's Manual SIGMA Spectrum Infusion Pump with Master Drug Library 35700BAX2 Pump Operating Software Version 8.00 for use with Master Drug Library Version 8 ii Manual 41018v0800 SIGMA Spectrum Infusion System Revision M Operator's Manual iii SIGMA Sp. Available at: www.sigmamaps.com (2018, 21.12.2020).
11. Chen H., Pan T., He Y. et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: novel precision therapies and future directions. *Front Oncol* 2021;11:654854. DOI: 10.3389/fonc.2021.654854
12. Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Груздев В.Е. и др. Безопасное проведение лекарственной терапии в реальной клинической практике: опыт применения микроинфузионных одноразовых механических систем в лечении пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и солидными опухолями. *MD-Onco* 2022;2(2):51–62. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-51-62
13. Ryabukhina Yu.E., Zeinalova P.A., Gruzdev V.E. et al. Safe drug therapy in clinical practice: experience of using microinfusion single-use mechanical systems in treatment of patients with malignant diseases of hematopoietic tissue and solid tumors. *MD-Onco* 2022; 2(2):51–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-51-62
14. Исянгулова А.З., Шин А.Р., Петкау В.В. Центральный венозный доступ. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2):280–91. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-280-291
15. Isyagulova A.Z., Shin A.R., Petkau V.V. Central venous access. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors* 2023;13(3s2):280–91. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-280-291
16. Skryabina E.A., Dunn T.S. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13):1260–8. DOI: 10.2146/ajhp050408

Вклад авторов

Д.А. Чекини, Н.М. Кутаков, Т.А. Сенькина, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор, обработка, анализ и интерпретация данных, написание и утверждение текста статьи. Все авторы внесли равный вклад.
Authors' contribution

D.A. Chekini, N.M. Kutakov, T.A. Senkina, P.A. Zeynalova: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval. All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. Patients gave written informed consent to the publication of their data.