

К ВОПРОСУ АМБУЛАТОРНОГО ВЕДЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКИХ С РАЗВИТИЕМ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ И СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Галимов А.Р.¹, Алукаев А.Р.¹, Ибрагимов Д.Р.¹, Галимова Л.Л.¹, Синеглазова А.В.¹

¹*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань
e-mail: ar_galimov@mail.ru*

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак легкого входит в список 10 основных причин смерти в мире. По заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин рак легкого занимает 1-е место в России. Прогноз рака легкого остается плохим даже в странах с высокими затратами на здравоохранение. В рамках исследования были проведены опрос, общий осмотр и изучение медицинской документации на уровне поликлиники и онкологического диспансера в отношении конкретного пациента с раком легкого, а также обзор современной литературы. В рассмотренном клиническом случае у мужчины в возрасте 62 лет была обнаружена аденокарцинома верхней доли правого легкого, по поводу которой были проведены правосторонняя пульмонэктомия и химиолучевая терапия. Курение послужило единственным фактором риска развития заболевания, а первые неспецифические симптомы появились только на поздней стадии Т3. Через 10 месяцев после проведенной комплексной терапии были обнаружены метастазы рака легкого в головной мозг. Также пациент столкнулся с сердечно-легочными осложнениями в виде одышки при физических нагрузках выше привычных и отрицательной динамики картины электрокардиографии, что может быть следствием проведенного лечения. Данный случай подтверждает необходимость более активных мер профилактики рака легкого, главными из которых являются пропаганда отказа от курения и совершенствование методик скрининга для его выявления на доклинической стадии. Пациент также нуждается в пожизненном диспансерном наблюдении и разработке индивидуальной программы реабилитации для повышения качества жизни, предотвращения рецидива и минимизации негативных последствий лечебно-диагностических процедур.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, пневмонэктомия, метастазы в головном мозге, профилактика рака, реабилитация в онкологии.

ON THE ISSUE OF OUTPATIENT MANAGEMENT AND REHABILITATION OF NEGLECTED PULMONARY ADENOCARCINOMA WITH DEVELOPMENT OF METASTATIC AND CARDIOPULMONARY COMPLICATIONS ON THE EXAMPLE OF THE CLINICAL CASE

Galimov A.R.¹, Alukaev A.R.¹, Ibragimov D.R.¹, Galimova L.L.¹, Sineglazova A.V.¹

¹*FGBOU VO «Kazan State Medical University» of Ministry of Health of Russia, Kazan, e-mail: ar_galimov@mail.ru*

Lung cancer is one of the top 10 causes of death in the world according to World Health Organization. Lung cancer ranks 1st in Russia for the incidence of malignant neoplasms in males. The prognosis of lung cancer remains poor even in the countries with high healthcare expenditures. Within the scope of the study we performed enquiry, physical examination and study of medical records of outpatient and oncology hospitals of a particular patient with lung cancer, as well review of modern literature. In the clinical case in question, a 62-year-old man was diagnosed with right lung upper lobe adenocarcinoma and received right pneumonectomy and chemoradiotherapy. Smoking was the only risk factor for the development of the disease, there was a rapid progression and first non-specific symptoms appeared only at advanced stage T3. Lung cancer metastases to the brain were found 10 months after the complex therapy. The patient also experienced cardiopulmonary complications in the form of dyspnea during above usual physical activities and negative dynamics of the ECG pattern, which may be the consequences of the medical treatment. This clinical case reiterates the need for more active preventive measures of lung cancer with particular stress on promotion of smoking cessation and improvement of screening methods for its detection at preclinical stage. The patient also needs lifelong follow-up medical care and development of individual rehabilitation program to improve quality of life, prevent cancer recurrence and minimize negative consequences of medical and diagnostic procedures.

Keywords: pulmonary adenocarcinoma, pneumonectomy, brain metastases, cancer prevention, oncology rehabilitation.

Рак легкого (РЛ) – собирательное понятие, объединяющее разные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. РЛ занимает 1-е место по смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) среди мужчин и женщин в России, Европе и во всем мире, а также входит в список 10 основных причин смерти в мире по данным ВОЗ [1, 2, 3]. По заболеваемости ЗНО у мужчин РЛ занимает 1-е место в России (за период 2008–2018 гг.), составляя каждое 6-е учтенное ЗНО (16,9%). По заболеваемости ЗНО у женщин РЛ занимает 10-е место в России со значительным ростом на 29% за последние 10 лет (у мужчин на 6%) [2]. В 2018 г. в мире было зарегистрировано более 2 млн новых случаев и 1,7 млн смертей от РЛ, что составляет 14% общего числа случаев и 20% смертей от ЗНО. Прогноз РЛ остается плохим даже в условиях высоких национальных затрат на здравоохранение – пятилетняя выживаемость находится в пределах 32,9% в Японии, до 13,3% в Великобритании (за период 2012–2014 гг.) Россия не входит в список 10 стран по наибольшей выживаемости, летальность при РЛ составляет в среднем 60%. Пятилетняя выживаемость после лечения I стадии составляет 70%, а IV стадии – менее 5% [4]. Такая негативная статистика во многом обусловлена теми трудностями, с которыми сталкивается система здравоохранения в борьбе с данным заболеванием, в частности в вопросе предотвращения РЛ с помощью мер профилактики. Свой вклад в высокий уровень заболеваемости и смертности может также вносить высокий риск рецидива, негативных последствий хирургических операций и химиолучевой терапии.

Цели исследования – изучение течения РЛ в рамках конкретного клинического случая, а также проведение анализа современных представлений в отношении мер профилактики и реабилитации таких пациентов.

Материалы и методы исследования. Проведены опрос, общий осмотр на дому пациента 62 лет с раком легкого, состоящего на диспансерном учете в поликлинике № 21 г. Казани. Изучена медицинская документация на уровне поликлиники и ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Результаты анализа клинического случая сопоставлены с данными современной научной и методической литературы.

Клинический случай. Пациент Н., 62 года, в декабре 2019 г. обратился в ГАУЗ «Городская поликлиника № 21» г. Казани с жалобами на повышение температуры до 37,2°C, малопродуктивный кашель. Из анамнеза известно, что пациент Н. имеет длительный стаж курения (40 пачка/лет), с чем связывал наличие кашля. Работал водителем, семейный онкологический анамнез отрицает, масса тела 98 кг, рост 166 см (ИМТ = 35,56 кг/м²). Флюорография органов грудной клетки (ОГК) пройденная в 2017 г., со слов пациента, не

выявила признаков патологии. В поликлинике была проведена очередная флюорография ОГК, по результатам которой пациент был направлен на компьютерную томографию (КТ) ОГК, обнаружившую образование в верхней доле правого легкого 91x53x75 мм (рис. 1). В январе 2020 г. было проведено обследование в ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» и исключен диагноз туберкулеза.

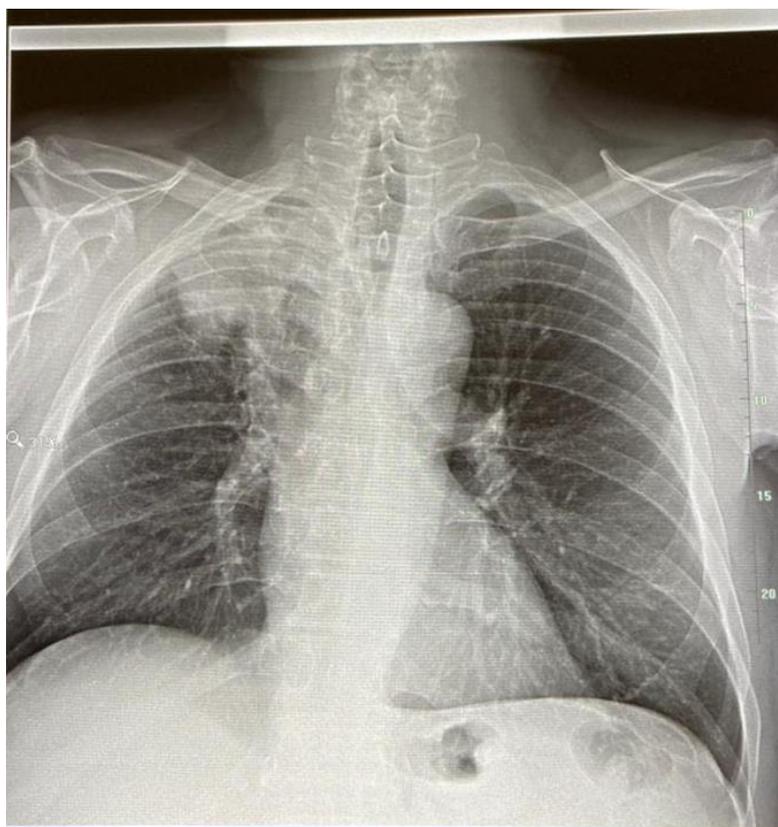


Рис. 1. РГ ОГК от 13.01.2020. Образование в верхней доле правого легкого

17.01.2020 по результатам приема у онколога в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКОД)» была назначена фибробронхоскопия с биопсией трахеи и бронхов, которая выявила плоскоклеточную метаплазию бронхиального эпителия. На основании данных КТ ОГК и результата фибробронхоскопии был выставлен диагноз «Периферический тумор верхней доли правого легкого. T3 Nx M1 Стадия: 3 Клиническая группа: II – подлежащие специальному лечению». 11.02.2020 был осмотрен заведующим торакальным отделением РКОД с назначением КТ ОГК через 3 месяца. С 13.05.2020 по 01.06.2020 пациент Н. прошел стационарное лечение в РКОД, где была проведена расширенная комбинированная правосторонняя пульмонэктомия с резекцией верхней полой вены. На гистологическом исследовании обнаружена инвазивная аденокарцинома легкого ацинарного солидного субтипов с инвазией в висцеральную плевру. Метастазы не были обнаружены, и был

выставлен заключительный диагноз «Канцер верхней доли правого легкого. T3 N0 M0, стадия 2b, клин группа: III – закончившие специальное лечение». После выписки из РКОД в июне – августе 2020 г. неоднократно был на приеме у участкового врача-терапевта и врача-онколога ГАУЗ «Городская поликлиника № 21» по поводу жалоб на боли в грудной клетке, одышку при физической нагрузке, общую слабость, а также для продления листа нетрудоспособности и получения инвалидности 2-й группы.

18.03.2021 пациент Н. обратился в поликлинику к терапевту с жалобами на головные боли ноющего характера в теменных областях, искривление лица вправо с февраля 2021 г., слабость в конечностях, нарушения памяти, плаксивость. Была назначена консультация невролога и получено направление на плановую госпитализацию в нейрохирургическое отделение ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКБ)» с подозрением на перенесенный на ногах ишемический инсульт в вертебро-базиллярном бассейне. В РКБ 31.03.2021 пациенту была выполнена краниотомия в правой височной области с удалением опухоли. На гистологическом исследовании был обнаружен метастаз в головной мозг ацинарной аденокарциномы правого легкого. После этого пациент находился на наблюдении у врачей-онкологов поликлиники, а в июне 2021 г. в РКОД был проведен курс дистанционной лучевой терапии на головной мозг с суммарной очаговой дозой 30 Гр.

В июле – августе 2021 г. пациенту Н. была проведена лечебная полихимиотерапия по схеме ЕС, предусматривающая применение этопозида и карбоплатина. Заключение по данным РКТ ОГК от 12.08.2021 (рис. 2) указывает на наличие небольшой левосторонней аксиллярной лимфаденопатии, состояния после правосторонней пульмонэктомии по поводу рака правого легкого (без достоверных признаков рецидива), очагового пневмофиброза левого легкого (без динамики), небольшой средостенной лимфаденопатии. Заключение по МРТ головного мозга от 17.08.2021 указывает на наличие состояния после костно-пластической трепанации черепа в правой височной области с удалением метастаза лобной доли правого полушария мозга без достоверных признаков продолженного роста, послеоперационных кистозно-глиозных изменений, а также метастаза (гиперваскулярный очаг 6x8 мм) в лобную долю правого полушария (стабилизация заболевания). Кроме того, за период 2020–2021 гг. у пациента также были обнаружены аденома левого надпочечника, доброкачественные новообразования щитовидной железы и подкожно-жировой клетчатки головы и шеи (липома).

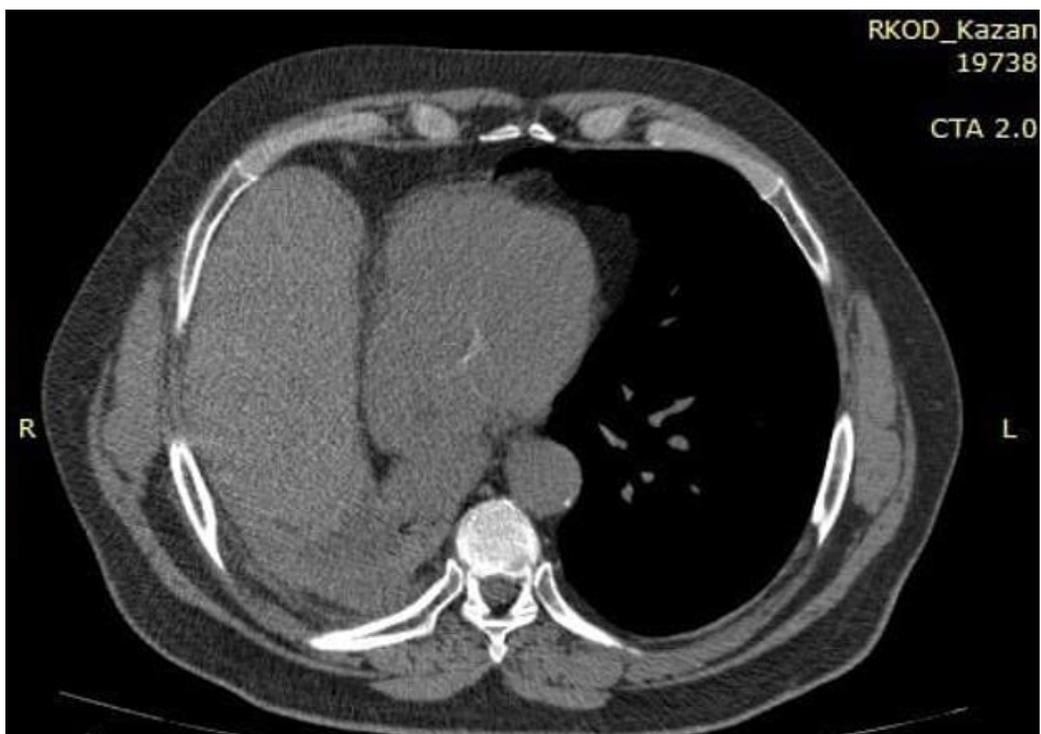


Рис. 2. РКТ ОГК от 12.08.2021. Состояние после пульмонэктомии правого легкого

В августе 2021 г. пациент Н. также был направлен участковым терапевтом к врачу-кардиологу поликлиники в связи с выявленными изменениями на ЭКГ. Имели место синусовая тахикардия со средней ЧСС 96 в минуту, неспецифическое нарушение внутрижелудочковой проводимости, PII-P-mitrale. По сравнению с ЭКГ от 12.07.2021 – косовосходящая депрессия сегмента ST 0,5 мм в отведениях I, II, aVL, aVF, V4-V6 с переходом в асимметричный зубец Т, снижены процессы реполяризации по нижнебоковой стенке левого желудочка, верхушке. По результатам проведенных обследований был установлен диагноз: «ИБС. Стенокардия напряжения. ФК 1. АГ 2-й степени, 3-й стадии, риск 4. ХСН 1, ФК 1». Важно отметить, что появившиеся изменения, вероятнее всего, имеют многофакторный характер, обусловленный как основным заболеванием, так и проводимой по его поводу терапией.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ клинического течения РЛ у рассматриваемого пациента позволяет выделить следующие имеющиеся особенности.

1. Курение служит основным фактором риска и онконастороженности у пациента. Отсутствуют семейный онкологический анамнез, ХОБЛ или хронический кашель, потеря массы тела (напротив, имеет место ожирение с ИМТ 35,56 кг/м²).

2. Длительное бессимптомное течение с внезапным появлением неспецифических симптомов только на стадии ТЗ, а также быстрое прогрессирование заболевания – со слов пациента, флюорография двухлетней давности не выявила признаков патологии.

3. Длительный период наблюдения (5 месяцев) от первого КТ с выявлением очагового образования с подозрением на РЛ до хирургического вмешательства и морфологического подтверждения диагноза.

4. Развитие метастатических осложнений в виде метастазов в головной мозг с клиникой ишемического инсульта в вертебрально-базиллярном бассейне через 10 месяцев после проведения комплексной терапии.

5. Развитие сердечно-легочных осложнений в виде снижения толерантности к физическим нагрузкам выше привычных (одышка), отрицательной динамики картины ЭКГ.

6. Ведение пациента в условиях ограничений, накладываемых повышенной нагрузкой на здравоохранение в рамках мер по противодействию распространению инфекции COVID-19.

Представленный клинический случай требует еще раз обратить внимание на вопросы скрининга с целью своевременной ранней диагностики рака легкого как одной из наиболее частых локализаций онкопатологии у лиц мужского пола, а также на вопросы реабилитации пациентов с уже имеющимся заболеванием. Этому посвящены следующие разделы статьи.

Вопросы профилактики и скрининга. Профилактика признана Всемирной организацией здравоохранения наиболее рентабельной стратегией общественного здравоохранения в борьбе с неинфекционными заболеваниями [5]. Как российские, так и зарубежные клинические рекомендации рассматривают курение сигарет в качестве основного (но не единственного) фактора риска развития рака легкого (РЛ). Заболевание РЛ связано с курением у 85–90% пациентов, пассивное курение повышает риск развития РЛ на 20–30%, и риск РЛ прямо пропорционально зависит от количества выкуриваемых сигарет в день [1]. К другим факторам риска относятся ХОБЛ, особенно 3–4-й стадии (у 23% пациентов с РЛ), высокая концентрация пыли, радона, семейный анамнез РЛ, постоянный контакт с канцерогенами (асбестом, винилхлоридом и др.) [6]. Вместе с тем, согласно европейским клиническим рекомендациям по скринингу РЛ, именно табакокурение является единственным крупным предотвратимым фактором риском для снижения смертности по РЛ, что требует законодательного контроля табакокурения. Но, учитывая трудности такого контроля, в краткосрочной перспективе более продуктивными являются пропаганда отказа от курения и скрининг лиц группы высокого риска среди курильщиков и бывших курильщиков [2].

Скрининг позволяет выявить бессимптомный (доклинический) рак или предраковые состояния в практически здоровой целевой популяции. В качестве основных методов скрининга РЛ рассматриваются рентгенография, флюорография и низкодозная компьютерная томография (НДКТ). Вместе с тем, согласно проведенным исследованиям, цифровая рентгенография и крупнокадровая флюорография не подходят для скрининга, так как, хотя и

позволяют обнаружить РЛ на ранних стадиях, не снижают заболеваемость и смертность от РЛ. Чувствительность и специфичность рентгенографии в выявлении РЛ составили 59,6% и 94,1% соответственно. НДКТ позволяет снизить смертность от РЛ в группе высокого риска согласно публикациям по результатам крупных национальных американских исследований NLST (National Lung Screening Trial) 2013 г., а также голландско-бельгийских исследований NELSON (NEderlands Leuvens Screening ONderzoek) 2018 г. Однако, несмотря на довольно высокую специфичность метода НДКТ (93,8%), он имеет относительно невысокую чувствительность (73,4%) [6]. Выявленный на КТ очаг является предиктором РЛ [7], а не подтверждением достоверности диагноза и требует дальнейшей тактики ведения по одному из множества существующих на данный момент алгоритмов (Lung-RADS, BTS, EUPS, NCCN, I-ELCAP). Это может приводить к частым ложноположительным результатам, гипердиагностике и неоправданным побочным эффектам непоказанного лечения. К другим недостаткам НДКТ можно отнести психологический дискомфорт и снижение качества жизни регулярно обследуемых пациентов, увеличение нагрузки на систему здравоохранения и дороговизну [3]. Стоимость программ НДКТ примерно в 6–10 раз выше, чем программ скрининга рака молочной железы с использованием маммографии [6]. Таким образом, скрининг РЛ снижает смертность от РЛ, но прекращение курения остается главным фактором снижения риска РЛ, преждевременной смертности. Современные европейские клинические рекомендации по скринингу РЛ для снижения смертности от РЛ предлагают делать акцент на отказе от курения, пропаганде здорового образа жизни, разработке и стандартизации методологии скрининга, учете затрат и соотношения риска и пользы [2].

Вопросы реабилитации. Согласно российским рекомендациям по реабилитации больных РЛ, вторым по значимости после выживаемости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии является качество жизни больных [8]. Комплекс мер по реабилитации в отношении пациентов с РЛ включает пререабилитацию, а также 3 этапа реабилитации. Пререабилитация подразумевает проведение мероприятий в период между постановкой окончательного диагноза и началом противоопухолевого лечения и включает, среди прочего, отказ от курения. Общими компонентами для всех этапов реабилитации являются психологическая, нутриционная и волевическая поддержка, лечебная гимнастика, физиотерапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. Первый этап осуществляется в раннем послеоперационном периоде и зависит от методов проведенного лечения. Реабилитация больных в отделении хирургических методов направлена на устранение бронхоплевральных, легочных, сердечно-сосудистых и раневых осложнений. Программа реабилитации больных в радиотерапевтическом отделении направлена на устранение ранних лучевых повреждений тканей (кожи, легких, сердца, пищевода) с помощью

фармакотерапии. Программа реабилитации в отделении химиотерапии заключается в качественном обеспечении венозного доступа, коррекции тошноты и рвоты, периферической полинейропатии, профилактике нейтропении и алопеции, лечении орального мукозита.

Применение мер последующих этапов реабилитации зависит от степени ограничения жизнедеятельности и количества баллов по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ). При выраженном, грубом и крайне тяжелом ограничении жизнедеятельности (4–6 баллов) предусматривается реабилитация в стационарных условиях в отделениях медицинской реабилитации в рамках 2-го этапа, при легком и умеренном ограничении (2–3 балла) – в амбулаторных условиях и дневных стационарах в рамках 3-го этапа. В рамках 2-го этапа подвергаются коррекции возможные поздние осложнения лечения РЛ, такие как респираторные нарушения (эмпиема плевры, постпневмонэктомический синдром, дыхательная недостаточность и др.), поздние лучевые повреждения тканей (кожи, легких, сердца, пищевода), отсроченные осложнения химиотерапии (повреждение легких, нейро-, кардио-, гепато-, панкрео-, нефротоксичность, эндокринно-обменные и иммунные нарушения, коагулопатии), кардиореспираторные осложнения (аритмии), плексопатия плечевого сплетения и др. При респираторных нарушениях могут применяться операции, фармакотерапия, общая озонотерапия, оксигенотерапия, статические и динамические дыхательные упражнения, дренирующие упражнения, аэробная нагрузка. Основой фармакотерапии лучевых повреждений легкого до сих пор остаются глюкокортикостероиды, но следует учитывать их малую эффективность в лечении поздних пневмофиброзов. Лечение лучевых повреждений сердца в основном симптоматическое. В рамках 3-го этапа предусмотрены тренирующий двигательный режим, аэробные нагрузки, галотерапия и спелеотерапия, санаторно-курортное лечение. При этом диспансерное наблюдение в отношении пациентов с ЗНО в России пожизненное. Важным является понимание того, что все методы лечения РЛ в зависимости от их объема могут иметь побочные эффекты той или иной степени выраженности и требуют разработки и проведения индивидуальных программ реабилитации пациентов на соответствующих этапах.

Заключение. Рассмотренный случай подтверждает данные проведенного анализа литературы. Курение выступило в качестве основного фактора риска развития РЛ, а проводимая флюорография не позволила своевременно выявить РЛ. Пациент также столкнулся с последствиями проведенного лечения, по поводу которых наблюдается в поликлинике по месту жительства в рамках 3-го этапа медицинской реабилитации. В качестве возможных причин сердечно-легочных осложнений могли послужить постпневмонэктомический синдром со сдавлением левого легкого смещенным средостением, снижение ЖЕЛ в результате правосторонней пульмонэктомии с развитием легочного сердца,

повреждение левого легкого (очаговый фиброз), сердца (изменения ЭКГ) в результате действия лучевых методов диагностики и терапии, кардиотоксичности химиотерапии (применения этопозиды, карбоплатина). Вместе с тем требуются дополнительное обследование пациента с целью установления точных причин рассматриваемых осложнений и проведение индивидуальной программы реабилитации для предотвращения возможного прогрессирования данной симптоматики. Кроме того, необходимо подчеркнуть общий неблагоприятный прогноз для пациента, учитывая запущенность РЛ и наличие метастазов в головной мозг (несмотря на стабилизацию).

Течение РЛ отличается крайней злокачественностью, и для снижения смертности требуются, в первую очередь, более активные меры профилактики, включающие пропаганду отказа от курения и совершенствование методик скрининга РЛ для его выявления на доклинической стадии. Пациенты с РЛ также нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении и длительной реабилитации для повышения качества жизни, предотвращения рецидива и минимизации негативных последствий лечебно-диагностических процедур.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования бронхов и легкого», 2021 (одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ). [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_3 (дата обращения: 29.03.2022).
2. Kauczor H.U., Baird A.M., Blum T.G., Bonomo L., Bostantzoglou C., Burghuber O., Āepická B., Comanescu A., Couraud S., Devaraj A., Jespersen V., Morozov S., Agmon I.N., Peled N., Powell P., Prosch H., Ravara S., Rawlinson J., Revel M.P., Silva M., Snoeckx A., van Ginneken B., van Meerbeeck J.P., Vardavas C., von Stackelberg O., Gaga M. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *European Respiratory Journal*. 2020. vol. 55. no. 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/55/2/1900506.full.pdf> (дата обращения: 29.03.2022). DOI: 10.1183/13993003.00506-2019.
3. Гомболевский В.А., Блохин И.А., Лайпан А.Ш., Ермолаев С.О., Панина Е.В., Чернина В.Ю., Николаев А.Е., Морозов С.П. Методические рекомендации по скринингу рака легкого. М.:ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. 60 с.
4. Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Чернов В.И. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. № 4. С.112-122. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122.

5. Руководство по ранней диагностике рака. Всемирная организация здравоохранения, 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272264/9789244511947-rus.pdf> (дата обращения: 29.03.2022).
6. Рекомендации по ранней диагностике рака лёгкого для врачей первичного звена // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. № 2. С. 69-78. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-2.
7. Дадакина И.С., Николаев А.Е., Коркунова О.А., Блохин И.А., Сучилова М.М., Шапиев А.Н., Серебрякова И.В., Гасанов К.Г. Литературный обзор: рекомендации по тактике ведения легочного очага в скрининге рака лёгкого // Radiology Study. 2020. № 2. [Электронный ресурс]. URL: http://radiologystudy.ru/wp-content/uploads/2021/02/RS_25-37.pdf (дата обращения: 29.03.2022).
8. Грушина Т.И., Жаворонкова В.В., Фесюн А.Д., Ткаченко Г.А., Яковлев М.Ю. Пособие для врачей по реабилитации больных раком легкого (этапы, методы и методики) // Современная Онкология. 2021. № 1. С. 3-38. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200601.