

Вторая линия терапии метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай применения препарата винфлунин

А.А. Грицкевич^{1,2}, А.Ю. Попов¹, И.Г. Русаков³, Э.К. Возный³, В.А. Макаров¹, Д.И. Гриднев¹, Т.П. Байтман^{1✉}, bit.t@mail.ru, С.В. Мишугин³, И.В. Новикова³, С.В. Хромова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Уротелиальный рак занимает значительное место в рутинной практике лечения онкологических заболеваний. Системное противоопухолевое лечение пациентов с метастатическим уротелиальным раком в первой линии на данный момент достаточно хорошо изучено, имеет свои стандарты, внедренные в клиническую практику. Однако остается актуальной проблема выбора противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком во второй линии. Одной из опций лечения таких пациентов является винфлунин. В данной статье представлен клинический случай успешного лечения метастатического уротелиального рака во второй линии винфлунином. Пациентка 63 лет с диагнозом «С65 – Уротелиальный рак лоханки левой почки Т3NOM1, IV стадия, метастазы в кости». Состояние после циторедуктивной левосторонней нефрэктомии, парааортальной лимфаденэктомии от 16.04.2021. Сопутствующая патология: Анемия. Сахарный диабет 2-го типа. Гипертоническая болезнь. В качестве 1-й линии лечения проведено 6 курсов ПХТ по схеме: цисплатин + гемцитабин. Оценка эффекта производилась по данным МСКТ трех зон и остеосцинтиграфии в соответствии с Recist 1.1. Наилучший ответ получен после 4-го цикла в августе 2021 г. в виде стабилизации. В октябре 2021 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование. С октября 2021 г. проводится ХТ 2-й линии винфлунином в монорежиме. Все нежелательные явления хорошо контролируются и не требуют отмены препарата. По данным контрольного обследования после 8 циклов достигнута стабилизация. В настоящее время пациентка продолжает получать терапию винфлунином. Таким образом, винфлунин продемонстрировал эффективность во второй линии терапии платинорезистентного рецидива уротелиального рака.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, метастатический рак мочевого пузыря, винфлунин, химиотерапия, вторая линия, клинический случай

Для цитирования: Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Возный Э.К., Макаров В.А., Гриднев Д.И., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Новикова И.В., Хромова С.В. Вторая линия терапии метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай применения препарата винфлунин. *Медицинский совет.* 2022;16(9):95–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Second line therapy for metastatic urothelial carcinoma. Clinical case of vinflunine use

Alexander A. Gritskevich^{1,2}, Anatoly Yu. Popov¹, Igor G. Rusakov³, Eduard K. Vozniy³, Vladislav A. Makarov¹, Danila I. Gridnev¹, Tatiana P. Baitman^{1✉}, bit.t@mail.ru, Sergey V. Mishugin³, Inna V. Novikova³, Stanislava V. Khromova¹

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Urothelial cancer occupies a significant place in the routine practice of cancer treatment. Systemic antitumor treatment of patients with metastatic urothelial cancer in the first line is currently well studied, has its own standards, implemented in clinical practice. However, the problem of choosing antitumor treatment for patients with metastatic urothelial cancer in the second line remains relevant. Vinflunine is one of the treatment options for such patients. This article presents the case of successful treatment of metastatic urothelial cancer in the second line with vinflunine. A 63-year-old patient with a diagnosis of C65 Urothelial cancer of the pelvis of the left kidney T3NOM1, stage IV, bone metastases. Condition after cytoreductive left-sided nephrectomy, para-aortic lymphadenectomy from 04/16/2021. Concomitant pathology: Anemia. Diabetes mellitus type 2 Hypertonic disease. As the 1st line of treatment, 6 courses of CT were performed according to the scheme: Cisplatin + Gemcitabine. The effect was evaluated according to MSCT data of 3 zones and bone scintigraphy in accordance with Recist 1.1. The best response was obtained after the 4th cycle in August 2021 in the form of stabilization. October 2021 follow-up examination revealed progression. Since October 2021, che-

motherapy of the 2nd line with Vinflunin is carried out in mono mode. All AEs are well controlled and do not require discontinuation of the drug. According to the results of the control examination, stabilization was achieved. Thereby vinflunine has been shown to be effective as a second-line treatment for platinum-resistant recurrent urothelial cancer.

Keywords: urothelial carcinoma, metastatic bladder cancer, vinflunin, chemotherapy, second line, clinical report

For citation: Gritskevich A.A., Popov A.Yu., Rusakov I.G., Vozniy E.K., Makarov V.A., Gridnev D.I., Baitman T.P., Mishugin S.V., Novikova I.V., Khromova S.V. Second line therapy for metastatic urothelial carcinoma. Clinical case of vinflunine use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. в Российской Федерации выявлено 556 036 новых случаев злокачественных новообразований (в т. ч. 256 069 и 299 967 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Уротелиальный рак (рак мочевого пузыря как наиболее частое проявление в 95% случаев) составил 2,8% всех случаев вновь выявленных злокачественных новообразований. Как правило, опухоль возникает в возрасте от 50 до 80 лет, у мужчин встречается чаще, чем у женщин. Среди причин онкологической смертности уротелиальный рак занимает в России 9-е место, в мире – 10-е.

К факторам риска развития уротелиального рака относят: курение, прием некоторых цитостатических лекарственных препаратов, воздействие ароматических аминов (встречаются в нефтяной, лакокрасочной, химической и угольной промышленности), облучение мочевыделительной системы с целью лечения опухоли другой локализации [1].

Терапия метастатической уротелиальной карциномы мало изменилась с тех пор, когда базовые исследования, опубликованные более 20 лет назад, установили стандарт терапии первой линии с использованием комбинаций химиопрепаратов на основе цисплатина, которые продемонстрировали эффективность в виде улучшения общей выживаемости (ОВ) [2–5].

Комбинации гемцитабина и паклитаксела изучались в качестве терапии первой линии и давали частоту ответа от 38 до 60%, но никогда не тестировались в рандомизированных исследованиях [6–8]. Рандомизированное исследование II фазы оценивало профиль эффективности и переносимости двух схем на основе винфлунина (винфлунин/гемцитабин по сравнению с винфлунином/карбоплатином). Оба режима показали одинаковую частоту общего ответа (ЧОО) и ОВ с меньшей гематологической токсичностью для комбинации винфлунин/гемцитабин [9]. Тем не менее неплатиновая комбинированная химиотерапия не рекомендуется для использования в качестве первой линии у пациентов, отвечающих критериям платиновой терапии.

Использование монокимиотерапии было связано с различной частотой ответа. Ответы на отдельные агенты обычно непродолжительны, полные ответы редки, и о долгосрочной безрецидивной выживаемости не сообщалось. Таким образом, монокимиотерапия не рекомендуется для лечения первой линии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой.

В 2020 г. были опубликованы результаты трех исследований III фазы, в которых изучалось использование иммунотерапии в качестве терапии первой линии у пациентов, отвечающих требованиям назначения платины. Первым опубликованным исследованием было IMvigor130, в котором изучалась комбинация ингибитора лиганда программированной смерти 1 (PD-L1) атезолизумаба плюс химиотерапия платина/гемцитабин по сравнению с химиотерапией плюс плацебо по сравнению с одним атезолизумабом [10]. Преимущество первичной конечной точки выживаемости без прогрессирования (ВБП) для комбинации по сравнению с одной химиотерапией в группе ИТТ (популяция по назначенному лечению) было достигнуто (8,2 против 6,3 мес.), [отношение рисков {HR}: 0,82, 95% доверительный интервал {CI}: 0,70–0,96; $p = 0,007$]. ОВ не была значимой при промежуточном анализе при медиане наблюдения 11,8 мес. Небольшое преимущество ВБП при отсутствии преимущества ОВ подняло вопросы о его клинической значимости. Из-за последовательного дизайна тестирования сравнение химиотерапии с монотерапией атезолизумабом официально еще не проводилось.

Исследование KEYNOTE 361 имело очень похожий дизайн, в котором использовались ингибитор PD-1 пембролизумаб плюс гемцитабин/платина по сравнению с химиотерапией плюс плацебо по сравнению с одним пембролизумабом. Результаты первичных конечных точек ВБП и ОВ при сравнении пембролизумаба в сочетании с химиотерапией и химиотерапии в сочетании с плацебо в ИТТ-популяции не показали преимуществ комбинации [11].

В исследовании DANUBE сравнивали комбинацию иммунотерапии (иммунопрепараты IO-IO) ингибитора CTLA-4 Трелелиумаба и ингибитора PD-L1 Дурвалумаба с химиотерапией отдельно или только Дурвалумабом [12]. Совместная первичная конечная точка улучшения ОВ для комбинации IO-IO по сравнению с химиотерапией не была достигнута в группе ИТТ, равно как и ОВ не улучшилась для монотерапии дурвалумабом по сравнению с химиотерапией в PD-L1-позитивной популяции.

В заключение эти три исследования не поддерживают использование комбинации ингибиторов контрольных точек PD-1/L1 в сочетании с химиотерапией или комбинации двух IO-IO в качестве лечения первой линии.

Данные о второй линии химиотерапии сильно различаются и получены в основном из небольших однокрупных исследований II фазы, за исключением одного рандомизированного исследования III фазы. Оправданным решением было повторное назначение пациентам препа-

ратов платины (ранее чувствительных к терапии), если прогрессирование возникло не ранее чем через 6–12 мес. после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины первой линии.

Ответ на вторую линию в монотерапии такими препаратами, как паклитаксел (применялся в еженедельном режиме), наб-паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, оксалиплатин, ифосфамид, топотекан, пеметрексед, лапатиниб, гефитиниб и бортезомиб, варьировал от 0 до 28% в небольших исследованиях II фазы [13, 14]. Это привело к поиску новых подходов к терапии у таких пациентов.

Комбинированная терапия паклитакселом/гемцитабином показала хорошую частоту ответа в небольших одногрупповых исследованиях, но результатов рандомизированных исследований III фазы не приводилось [15, 16].

Поиск новых решений и подходов инициировал исследования с препаратом винфлунина. Это противоопухолевое средство, производное винкалкалоида. Винфлунин связывается с тубулином в/или около мест связывания винкалкалоидов, ингибируя их полимеризацию в микротрубочки, что приводит к подавлению непрерывного процесса, разрушению микротубулярной динамики, остановке митоза и к апоптозу. В исследованиях на животных винфлунин проявил значительную противоопухолевую активность в отношении широкого спектра человеческих ксенотрансплантатов, увеличил выживаемость животных в эксперименте и ингибировал рост опухоли. Основным активным метаболитом в крови является 4-О-деацетилвинфлунин, образующийся в результате действия различных эстераз. Все другие идентифицированные метаболиты образуются под воздействием изофермента цитохрома CYP3A4. Период полувыведения винфлунина равен 40 ч. Образование и выведение метаболита 4-О-деацетилвинфлунина происходит медленнее: его период полувыведения составляет приблизительно 120 ч. Выделение винфлунина и его метаболитов происходит с калом (2/3) и мочой (1/3) (Справочник лекарственных средств Vidal).

Винфлунин исследовался в рандомизированном клиническом исследовании III фазы и сравнивался с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) у пациентов с прогрессированием заболевания после первой линии химиотерапии на основе препаратов платины [17]. Винфлунин продемонстрировал свое преимущество по сравнению с НПТ в отношении ЧОО (8,6% vs 0%, $p = 0,0063$), медианы БПВ (3,0 vs 1,5 мес., $p = 0,0012$) и ОВ (6,9 vs 4,3 мес., $p = 0,0403$). Результаты показали умеренный общий ответ, клиническую пользу с благоприятным профилем безопасности и преимуществом в выживаемости, которое было статистически значимым только в популяции отобранных пациентов (не ИТТ). Общая выживаемость была достоверно выше в группе больных, отвечавших критериям включения (гематологические показатели, печеночная и почечная функции, статус ECOG 0–1). Приведенные данные продемонстрировали клинический эффект, хороший профиль безопасности винфлунина и самое главное – его преимущество в увеличении показателей выживаемости.

В этом исследовании второй линии при метастатическом переходном-клеточном раке были получены наибо-

лее достоверные данные по сравнению с другими подобными исследованиями [18]. Безусловно, уровень объективных ответов на химиотерапию зависит от прогностических факторов и распространения болезни до начала лечения. Как правило, у большинства пациентов во время терапии второй линии имеют место почечная дисфункция, неудовлетворительное функциональное состояние и сопутствующие заболевания. В связи с этим актуально провести сравнительный анализ эффективности и безопасности применения винфлунина.

В итальянском исследовании была оценена эффективность и безопасность винфлунина в неотобранной группе из 102 пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Средний возраст пациентов составил 67 лет (от 45 до 83 лет). Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний, с которыми пациенты обращались в начале исследования, были артериальная гипертензия (50,5%) и диабет (20,7%). Отдаленные метастазы присутствовали в забрюшинных лимфатических узлах (58%), легких (29,3%) и костях (20,2%). Показатели ECOG в начале лечения: 0 был у 31,3%, 1 – у 60,6% и 2 – у 8,1%. Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести были запор 70,6% (5,9%, степени 3–4), рвота 49,1% (2%, степени 3–4), нейтропения 48,1% (12,8%, степени 3–4) и боль в животе 34,3% (4,9%, 3–4-й класс). В среднем на одного пациента вводили 4 цикла винфлунина (диапазон 1–18). Медиана безрецидивной и общей выживаемости для всех пациентов ($N = 102$) составила 3,9 мес. (2,3–5,5) и 10 мес. (7,3–12,8) соответственно. Время до прогрессирования опухоли составило 4,3 мес. (2,6–5,9). Два пациента (2%) достигли полного ответа, 23 (22,5%) пациента имели частичный ответ на лечение, а у 42 (41,2%) отмечалась стабилизация процесса. Клиническая польза от винфлунина составила 65,7% [19]. В целом терапия винфлунином не приводила к существенным серьезным нежелательным явлениям. Исследователи обращали внимание на ожидаемую токсичность при назначении препарата.

В ретроспективном исследовании Médioni была попытка оценить эффективность и безопасность винфлунина в обычных условиях и определить прогностические факторы общей выживаемости. В исследовании приняли участие 20 центров (минимум 4 пациента, получавших лечение винфлунином по поводу распространенного или метастатического уротелиального рака после прогрессирования лечения на препаратах платины). Первичной конечной точкой была общая выживаемость. Вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования, частота радиологического ответа с использованием критериев RECIST и токсичность (СТС NCI v3). В этих центрах было зарегистрировано 134 пациента. Предыдущие линии химиотерапии получили (≥ 1 паллиативная): 1 и ≥ 2 у 69% и 26% пациентов соответственно. Объективно оцененное состояние (PS) было: ECOG 0, 1, 2 – у 25, 46 и 23% пациентов. Медиана ОВ = 8,2 мес. [6,5–9,4], ВБП = 4,2 мес. и ЧОО у 22%, медиана числа полученных циклов 5. В группах риска на основе ECOG от 0 до 3 и наличия неблагоприятных прогностических факторов ($PS \geq 1$, гемоглобин ≤ 10 г/дл и метастазы в печень) медиана общей выживаемости: 13,2,

9,9, 3,6 и 2,4 мес. ($P < 0,0001$) соответственно; 3,3 мес. (1,9–5,6) в подгруппе $PS \geq 2$. Это исследование оттенило рутинное лечение пациентов с метастатической уротелиальной карциномой и подтвердило эффективность винфлунина. Препарат безопасен у пациентов с сопутствующей желудочно-кишечной и гематологической патологией. Анализ прогностических факторов ОВ согласуется с базовыми исследованиями [20].

В европейском руководстве винфлунин рекомендует для лечения распространенной или метастатической уротелиальной карциномы после неэффективности терапии препаратами платины. В проспективном исследовании Margitta Retz изучалась безопасность и эффективность винфлунина у пациентов с уротелиальной карциномой, ранее получавших препараты платины, в рутинной клинической практике. Были собраны данные о пациентах с распространенной или метастатической уротелиальной карциномой, получавших лечение винфлунином в 39 немецких больницах. Первичными конечными точками были токсичность и оценка методов лечения винфлунином. Вторичные цели включали общую частоту ЧОО, ОВ и прогнозирование рисков. Было набрано 77 пациентов, предварительно получавших платину. Винфлунин назначался в качестве терапии второй линии (66%) или в последующих линиях лечения (21%). Треть пациентов получила не менее шести циклов винфлунина, а среднее число курсов составило 4,7. Начальная доза винфлунина 320 мг/м^2 была выбрана у 48% пациентов и 280 мг/м^2 – у 39%. Токсичность 3–4-й степени включала лейкопению (16,9%), анемию (6,5%), повышение активности печеночных ферментов (6,5%) и обстипацию (5,2%). Частота объективного ответа составила 23,4%, а ОВ – 7,7 мес. У пациентов с нулевым, одним, двумя или $\geq$ тремя факторами риска медиана общей выживаемости составила 18,2, 9,5, 4,1 и 2,8 мес. соответственно ($p = 0,0005$; $HR = 1,82$). Терапия винфлунином оказывает существенное положительное влияние на неотобранную популяцию пациентов с запущенным раком мочевого пузыря, предварительно получавших препараты платины, которые проходят лечение в обычной клинической практике [21].

В отечественной практике у 34 пациентов с распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей оценивался винфлунин во 2-й линии терапии. Нежелательные явления зарегистрированы в 33 (97,1%) случаях. Наиболее распространенными видами токсичности явилась гематологическая (58,8%) и гастроинтестинальная (41,1%). Но большинство нежелательных явлений были 1–2-й степени и хорошо контролировались. Летальных исходов, обусловленных нежелательными явлениями, не зарегистрировано. Полный ответ на лечение был отмечен у одного пациента (2,9%), частичный – у 5 (14,7%), стабилизация – у 19 (55,9%), прогрессирование – у 9 (26,5%). Длительность полного ответа составила 9,0 мес., медиана длительности частичного ответа – 8,0 мес., стабилизации – 3,5 мес. Медиана без прогрессирования и общей выживаемости – 3,9 и 6,4 мес. соответственно. В однофакторном анализе неблагоприятное влияние на общую выживаемость оказывали статус по шкале ECOG и начальная доза

винфлунина 250 мг/м^2 . Было сделано заключение, что эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии распространенного уротелиального переходноклеточного рака, резистентного к 1-й линии, при соблюдении данных отбора соответствуют результатам рандомизированного исследования III фазы и ранним результатам российского наблюдательного исследования [22].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве иллюстрации вышеизложенного хотим предложить клинический пример использования препарата винфлунин на практике. Из истории известно, что пациентке 1958 г. р. был установлен диагноз «С65 Рак лоханки левой почки Т3N0M1 [OSS], IV стадия». Была выполнена 16.04.2021 г. циторедуктивная левосторонняя нефруретерэктомия с парааортальной лимфаденэктомией. Осложнения заболевания: анемия 2-й ст. Сопутствующая патология: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь.

Из анамнеза заболевания известно, что 11 марта 2021 г. пациентка была госпитализирована в экстренном порядке с жалобами на макрогематурию со сгустками крови, учащенное болезненное мочеиспускание, тошноту и рвоту. С диагностической целью выполнена цистоскопия, при которой в просвете мочевого пузыря определялся лизированный геморрагический сгусток до 4 см в диаметре. Было произведено отмывание сгустка. В области устья левого мочеточника определялась опухоль, напоминающая цветную капусту. Для верификации диагноза выполнена биопсия образования. По результатам КТ-обследования, выполненного с внутривенным контрастированием от 11.03.2021 г., КТ-картина образования предпузырного и интрамурального отделов левого мочеточника, левосторонняя уретеропиелокаликоектазия, гидронефротическая трансформация левой почки. Также по данным КТ-исследования определялись остеобластические метастазы в костях таза и поясничных позвонках и узловая гиперплазия левого надпочечника. По результатам выполненной остеосцинтиграфии (ОСГ) от 30.03.2021 г. выявлялись множественные очаговые изменения костной ткани вторичного характера в костях черепа, передних и задних отрезках ребер обеих половин грудной клетки, левой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза с обеих сторон, проксимальном отделе левой бедренной кости. После обследования 13.04.2021 г. пациентка госпитализирована в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского для выполнения срочного оперативного вмешательства ввиду продолжающейся макрогематурии и безуспешности консервативных гемостатических мероприятий. 16.04.2021 г. выполнена операция – циторедуктивная нефруретерэктомия слева с парааортальной лимфаденэктомией. Гистологическое заключение от 22.04.2021 г.: инвазивная уротелиальная карцинома левой почки с поражением чашечек, лоханки и мочеточника, лимфоваскулярной, периневральной и венозной инвазией, вращением в клетчатку синуса почки, паренхиме почки с ее полным прорастанием

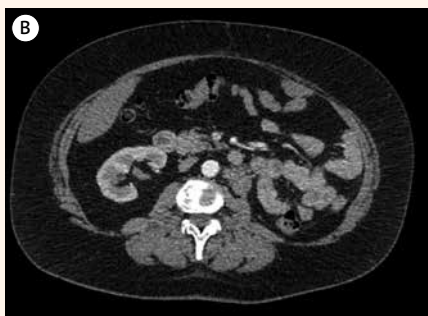
- **Рисунок 1.** Контроль в динамике образования в ложе удаленной левой почки. Данные КТ
- **Figure 1.** Repeat testing of changes in the tumour in the left renal bed after resection of kidney. CT findings



А. Перед началом ХТ: состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Васкуляризированное солидное образование в ложе удаленной левой почки 40 мм (рецидив опухоли)



Б. После проведения 1-й линии ХТ: васкуляризированное солидное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рецидив опухоли)



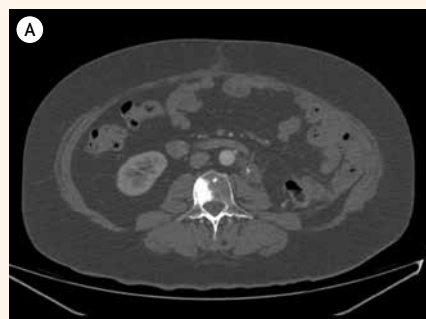
В. После проведения 2-й линии ХТ: васкуляризированное солидное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рецидив опухоли)

и началом инвазии в околопочечную клетчатку. В краях фрагментов почки, а также в крае клетчатки вокруг фрагмента мочеточника имеются структуры опухоли с явлениями термической деформации.

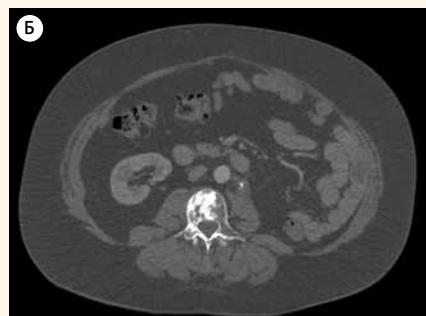
Далее пациентка была направлена для проведения лекарственной терапии в ГКБ им. Д.Д. Плетнева. Исходная оценка заболевания по Recist 1.1 перед началом химиотерапии (ХТ).

По данным КТ-исследования трех зон с в/в контрастированием от 02.06.2021 г.: состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Силидное васкуляризированное образование в ложе удаленной

- **Рисунок 2.** Контроль в динамике остеобластического очага в теле поясничного позвонка. Данные КТ
- **Figure 2.** Repeat testing of changes in the osteoblastic focus in the lumbar vertebral body. CT findings



А. Перед началом ХТ: остеобластический очаг в теле поясничного позвонка (неизмеряемый)



Б. После проведения 1-й линии ХТ: остеобластический очаг в теле и дужке поясничного позвонка (неизмеряемый), увеличение размера очага



В. После проведения 2-й линии ХТ: остеобластический очаг в теле и дужке поясничного позвонка (неизмеряемый), стабилизация размера очага

почки слева 40 мм. Остеобластические метастазы в костях. Узловая гиперплазия левого надпочечника. Дивертикулез сигмовидной кишки.

ОСГ от 07.06.2021 г. Очаги патологической гиперфиксации РФП в костях черепа, грудине, ребрах, левой лопатке, правой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза, проксимальном отделе левой бедренной кости, верхней трети правой бедренной кости.

Оценка по Recist 1.1. Измеряемый очаг: образование в ложе удаленной левой почки 40 мм (рис. 1А). Неизмеряемые очаги: метастатические остеобластические очаги в костях (рис. 2А, 4А). Сумма измеряемых очагов: 40 мм.

● **Рисунок 3.** Контроль в динамике остеобластических очагов в 7-х ребрах. Данные КТ

● **Figure 3.** Repeat testing of changes in the osteoblastic foci in the 7th ribs. CT findings



А. До начала ХТ: 7-е ребро слева без видимых изменений



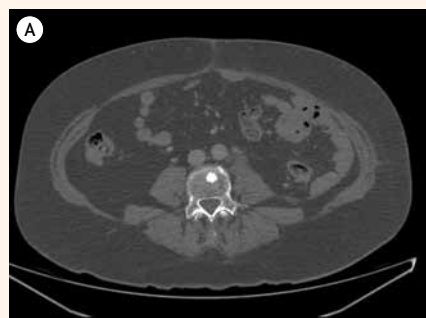
Б. После проведения 1-й линии ХТ: остеобластические очаги в 7-х ребрах (неизмеряемые)



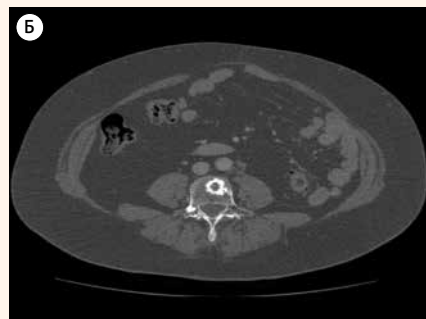
В. После проведения 2-й линии ХТ: остеобластические очаги в 7-х ребрах (неизмеряемые), стабилизация

● **Рисунок 4.** Контроль в динамике остеобластического очага в теле поясничного позвонка. Данные КТ

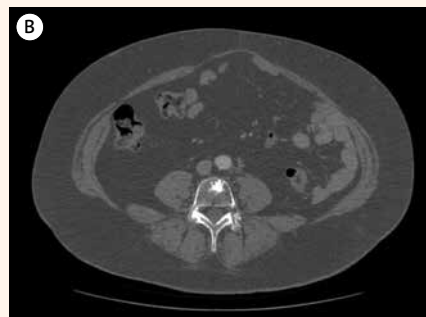
● **Figure 4.** Repeat testing of changes in the osteoblastic focus in the lumbar vertebral body. CT findings



А. До начала ХТ: остеобластический очаг в теле поясничного позвонка (неизмеряемый)



Б. После проведения 1-й линии ХТ: смешанного характера (osteoblastic, osteolytic) очаг в теле поясничного позвонка (неизмеряемый), увеличение размера очага



В. После проведения 2-й линии ХТ: васкуляризованное солидное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рецидив опухоли)

Учитывая распространенность процесса и данные гистологии, рекомендовано проведение 1-й линии ХТ комбинацией цисплатин + гемцитабин с включением остеомодифицирующей терапии.

С 09.06.2021 по 14.10.2021 г. было проведено 6 циклов ХТ по схеме цисплатин + гемцитабин. Лечение переносила удовлетворительно. Отмечались незначительно выраженные нежелательные явления 1-й степени по шкале СТCAE v. 5.0, включающие анемию, слабость, снижение аппетита, тошноту. Токсичность не повлияла на интервалы между курсами и не потребовала редукции доз препаратов. Наилучший ответ по критериям Recist 1.1 был отмечен

после 4-го цикла ХТ. Стабилизация процесса фиксировалась по данным объективного обследования КТ и ОSG в августе 2021 г. Оценка эффекта по Recist 1.1 была выполнена также после 6 циклов ХТ.

По данным КТ-исследования с в/в контрастированием от 04.10.2021 г. Состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Сольное васкуляризованное образование в ложе удаленной почки слева 38 мм. Остеобластические метастазы в костях, увеличение количества очагов. Узловая гиперплазия левого надпочечника. Дивертикулез сигмовидной кишки. Заключение: отрицательная динамика.

ОСГ от 05.10.2021 г. Очаги патологической гиперфиксации РФП в костях черепа, грудине, ребрах, левой лопатке, правой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза, проксимальном отделе левой бедренной кости, верхней трети правой бедренной кости. Новые очаги: задние отрезки 7 и 10 ребер слева, нижняя треть диафиза левой бедренной кости. Заключение: множественные очаговые изменения костной ткани вторичного характера. Отрицательная динамика по сравнению с исходными исследованиями.

Оценка по Recist 1.1. Измеряемый очаг: образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рис. 1Б). Неизмеряемые очаги: метастатические очаги в костях. Сумма измеряемых очагов 38 мм (до лечения 40 мм). Новые очаги: 7 и 10 ребра, левая бедренная кость (рис. 2Б, 3Б, 4Б). Ответ по критериям Recist 1.1 – прогрессия.

В связи с прогрессированием опухолевого процесса после проведения 1-й линии платиносодержащей ХТ 12.10.2021 г. начата 2-я линия ХТ препаратом винфлунином по схеме 320 мг/м² 1 раз в 3 нед. Надо отметить, что в начале лечения винфлунином соматический статус пациентки по шкале ECOG оценивался как равный 1, исходный уровень гемоглобина составил выше 110 г/л. Первое введение винфлунина в дозе 320 мг/м² пациентка перенесла удовлетворительно, однако стала предъявлять жалобы на усилившуюся слабость, появление болей в костях и мышцах. При контрольном обследовании, КТ и ОСГ в декабре 2021 г. отмечена стабилизация. Далее, в феврале 2022 г., пациентка перенесла COVID-19.

При плановом контрольном обследовании в марте 2022 г.: КТ-исследование с внутривенным контрастированием от 10.03.2022 г. Резидуальные изменения легких после перенесенной вирусной пневмонии. Состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Образование в ложе удаленной почки слева 38 мм. Множественные метастазы остеобластического характера в костях. Узловая гиперплазия левого надпочечника. Дивертикулез сигмовидной кишки.

ОСГ от 14.03.2022 г. Очаги патологической гиперфиксации РФП в костях черепа, грудине, ребрах, левой лопатке, правой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза, проксимальном отделе левой бедренной кости, верхней трети правой бедренной кости, задних отрезках 7 и 10 ребер слева, нижней трети диафиза левой бедренной кости. Заключение: множественные очаговые изменения костной ткани вторичного характера. Без динамики по сравнению с исходными исследованиями.

Оценка по Recist 1.1. Измеряемый очаг: объемное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рис. 1Б). Неизмеряемые очаги: метастатические очаги в костях (рис. 2Б, 3Б, 4Б). Сумма измеряемых очагов 38 мм (до лечения 40 мм). Ответ по критериям Recist 1.1 – стабилизация.

Всего с октября 2021 г. по март 2022 г. пациентка получила 8 введений винфлунина. Нежелательные явления (НЯ) оценивались по NCI CTCAE v. 5.0: астения 3-й степени, боли в костях 2-й степени, миалгия 2-й степени. Гематологическая токсичность отмечалась в виде анемии 2-й степени и нейтропении 1-й степени. Явлений гастро-

интестинальной токсичности не отмечено. Все НЯ хорошо контролируются и не требуют отмены препарата. В настоящее время пациентка продолжает получать терапию винфлунином и остеомодифицирующую терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время терапия винфлунином зарегистрирована ESMO и Министерством здравоохранения РФ в качестве опции второй линии лечения метастатического уротелиального рака. В приведенных исследованиях, включающих и одно рандомизированное исследование III фазы, было показано, что, несмотря на умеренные показатели частоты объективного ответа опухоли на лечение, применение винфлунина демонстрировало благоприятный профиль безопасности и преимущество в выживаемости по сравнению с НПТ. Приведенные данные отечественных исследований продемонстрировали клинический эффект, приемлемый профиль безопасности винфлунина и его преимущество в увеличении показателей выживаемости. В представленном клиническом случае терапия винфлунином продемонстрировала стойкий, длительный ответ на лечение, что было описано в нескольких приведенных выше международных исследованиях и сопоставимо с данными отечественных авторов. При этом, несмотря на наличие коморбидных заболеваний у пациентки, в ходе лечения винфлунином отмечено меньшее количество клинически значимых нежелательных побочных явлений в отличие от платиносодержащих схем. Побочные эффекты, фиксированные в нашем клиническом случае, не выходили за рамки описанных осложнений в клинических исследованиях. Степень тяжести осложнений была приемлемой и не потребовала редукции дозы, что подтверждено и литературными источниками. Таким образом, можно отметить, что полученный в нашем центре результат в целом соответствует мировой и российской клинической практике. Тем не менее выбор терапии винфлунином должен быть основан на оценке рисков и преимуществах препарата, его потенциальных выгодах.

ВЫВОДЫ

Терапия винфлунином стала наиболее доступной и эффективной опцией для больной метастатической уротелиальной карциномой с прогрессией после проведения 1-й линии платиносодержащей химиотерапии. Терапия винфлунином в данном случае позволила достичь контроля над заболеванием в виде длительной стабилизации, составляющей к настоящему времени более 6 мес. Безопасность терапии подтверждена профилем токсичности с контролируемым и нежелательными явлениями 1, 2, 3-й степени, что не потребовало редукции дозы или отмены лечения. Винфлунин может быть препаратом выбора для пациентов в терапии уротелиальной карциномы, прогрессирующей после первой линии платиносодержащей терапии. 

Поступила / Received 11.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2022
Принята в печать / Accepted 12.05.2022

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. 252 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf?ysclid=l3badk8twu>. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Schachzadova O.A. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf?ysclid=l3badk8twu>.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet. Oncology*. 2011;12(3):211–214. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8).
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432–2438. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8433>.
- Hussain S.A., Palmer D.H., Lloyd B., Collins S.I., Barton D., Ansari J., James N. D. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*. 2012;3(4):855–859. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.565>.
- Hussain S.A., Stocken D.D., Riley P., Palmer D.H., Peake D.R., Geh J.I. et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(5):844–849. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602112>.
- Sternberg C.N., Calabrò F., Pizzocaro G., Marini L., Schnetzer S., Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer*. 2001;92(12):2993–2998. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011215\)92:12<2993::aid-cnrcr10108>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011215)92:12<2993::aid-cnrcr10108>3.0.co;2-2).
- Meluch A.A., Greco F.A., Burris H.A. 3rd, O'Rourke T., Ortega G., Steis R.G. et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3018–3024. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.12.3018>.
- Calabrò F., Lorusso V., Rosati G., Manzione L., Frassinetti L., Sava T. et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*. 2009;115(12):2652–2659. <https://doi.org/10.1002/cncr.24313>.
- De Santis M., Wiechno P.J., Bellmunt J., Lucas C., Su W.C., Albiges L. et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (IASINT1). *Ann Oncol*. 2016;27(3):449–454. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv609>.
- Galsky M.D., Arijia J., Bamias A., Davis I.D., De Santis M., Kikuchi E. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1547–1557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0).
- Powles T., Csöszöi T., Özgüroğlu M., Matsubara N., Géczi L., Cheng S.Y. et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):931–945. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00152-2).
- Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D., Galsky M.D., Loriot Y., Petrylak D.P. et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1574–1588. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30541-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30541-6).
- Qing C., Rink M., Oechsle K., Seidel C., von Amsberg G., Bokemeyer, C. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *J Urol*. 2016;195(2):254–263. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.115>.
- Raggi D., Miceli R., Sonpavde G., Giannatempo P., Mariani L., Galsky M.D. et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(1):49–61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv509>.
- Albers P., Park S.I., Niegisch G., Fechner G., Steiner U., Lehmann J. et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*. 2011;22(2):288–294. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq398>.
- Fechner G., Siener R., Reimann M., Kobalz L., Albers P. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*. 2006;60(1):27–31. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00663.x>.
- Bellmunt J., Théodore C., Demkov T., Komyakov B., Sengelov L., Daugaard G. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454–4461. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534>.
- Жавлор: новые возможности в терапии больных метастатическим раком мочевого пузыря. X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов. Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(3):34–38. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/6a5/onko_03_2015.pdf. Zhavor: new opportunities in the treatment of patients with metastatic bladder cancer. Anniversary Congress of the Russian Society of Oncurologists. Satellite symposium of the Pierre Fabre company. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(3):34–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/6a5/onko_03_2015.pdf.
- Castellano D., Puente J., de Velasco G., Chirivella I., López-Criado P., Mohedano N. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer*. 2014;14:779. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-779>.
- Médioni J., Di Palma M., Guillot A., Spaeth D., Théodore C. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer*. 2016;16:217. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2262-9>.
- Retz M., de Geeter P., Goebell P.J., Matz U., de Schultz W., Hegele A. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer*. 2015;15:455. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1434-3>.
- Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Болотина Л.В. и др. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных распространенным переходо-клеточным раком мочевых путей в клинической практике. *Онкоурология*. 2016;(3):74–81. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-74-81>. Volkova M.I., Chernyaev V.A., Matveev V.B., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Bolotina L.V. et al. The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice. *Onkourlogiya*. 2016;(3):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-74-81>.

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Попов Анатолий Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 05077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Возный Эдуард Кузьмич, д.м.н., профессор, консультант отделения химиотерапии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-8348-5661>; voznyuk@mail.ru

Макаров Владислав Александрович, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4759>; drmakarov@list.ru

Гриднев Данила Игоревич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>; gridnev1986dan@gmail.com

Байтман Татьяна Павловна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 05077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Новикова Инна Валерьевна, врач отделения онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 05077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; inna.novikova.md@gmail.com

Хромова Станислава Владимировна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-8083-4843>; 13stasia@gmail.com

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology with the Course of Oncology, Radiology and Andrology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Eduard K. Vozniy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant, Department of Chemotherapy, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8348-5661>; vozynek@mail.ru

Vladislav A. Makarov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4759>; drmakarov@list.ru

Danila I. Gridnev, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>; gridnev1986dan@gmail.com

Tatiana P. Baitman, Postgraduate Student, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Inna V. Novikova, Doctor of Oncourology Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; inna.novikova.md@gmail.com

Stanislava V. Khromova, Resident, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8083-4843>; 13stasia@gmail.com