

Отдаленные результаты гипофракционной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования

П.В. Булычкин¹, Д.А. Екатеринушкин², С.И. Ткачев¹, А.В. Хачатурян¹, Г.Б. Наянов², Д.Д. Ладыко¹, Т.Д. Селезнева³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 410053 Саратов, мкр. Смирновское ущелье, 1В;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контакты: Петр Владиславович Булычкин petrbulychkin@gmail.com

Введение. Режим гипофракционирования дозы является стандартным подходом к проведению радикального курса лучевой терапии больных с локализованным раком предстательной железы низкого и промежуточного риска прогрессирования. Не отработана клиническая практика данного подхода к лечению больных групп высокого и очень высокого риска прогрессирования.

Цель исследования – повышение эффективности гормонолучевого лечения больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования с применением оригинальной методики лучевой терапии.

Материалы и методы. В 2012 г. в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была разработана гипофракционная методика лучевой терапии по принципу «синхронного» интегрированного буста, которая проводилась с лучевым воздействием на предстательную железу, семенные пузырьки и регионарные лимфатические узлы. В одноцентровое проспективное когортное исследование II фазы были включены 40 больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования, которым проводилась сочетанная гормонолучевая терапия в период с 2012 по 2018 г. Медиана периода наблюдения составила 96 (61–124) мес.

Результаты. Ни у одного больного не зафиксированы выраженные лучевые реакции со стороны дистальных отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы III–IV степеней (по шкале RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака)). Показатели 5-летнего биохимического и локального контроля составили 80 и 100 % соответственно.

Заключение. Разработанная методика лучевой терапии является безопасной с достижением 5-летнего биохимического контроля, сопоставимого с данными литературы. Для определения истинной клинической значимости требуется инициация рандомизированного исследования III фазы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, гипофракционирование, гормональная терапия, «синхронный» интегрированный буст

Для цитирования: Булычкин П.В., Екатеринушкин Д.А., Ткачев С.И. и др. Отдаленные результаты гипофракционной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Онкоурология 2024;20(1): 60–66. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-60-66>

Long-term outcomes of hypofractionated radiation therapy in patients with high risk prostate cancer

P.V. Bulychkin¹, D.A. Ekaterinushkin², S.I. Tkachev¹, A.V. Khachatryan¹, G.B. Nayanov², D.D. Ladyko¹, T.D. Selezneva³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Regional Clinical Oncological Dispensary; 1B Smirnovskoe Ushcheliye Microdistrict, Saratov 410053, Russia;

³Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov 410012, Russia

Contacts: Petr Vladislavovich Bulychkin petrbulychkin@gmail.com

Background. Hypofractionated radiation therapy is a standard radical approach for treatment of patients with localized prostate cancer of low and intermediate risk. Clinical practice of applying this approach in patients with high and very high risk of progression has not been established.

Aim: improving the effectiveness of hormonal/radiation therapy in patients with high and very high risk prostate cancer using an original radiotherapy technique.

Materials and methods. In 2012, a new technique of hypofractionated radiation therapy based on simultaneous integrated boost aimed at the prostate, seminal vesicles, and regional lymph nodes was developed at the Radiotherapy Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The phase II single-center prospective cohort trial included 40 patients with high and very high risk prostate cancer who received combination hormonal/radiation therapy between 2012 and 2018. Median follow-up was 96 (61–124) months.

Results. None of the patients had grade III–IV adverse events (according to the RTOG/EORTC scale) in the distal parts of the gastrointestinal tract and urogenital system. Five-year biochemical and local controls were 80 % and 100 %, respectively.

Conclusion. The results of this study show that the developed hypofractionated radiation therapy technique is safe with 5-year biochemical control outcomes matching reported in the literature. However, to determine true clinical significance of the technique, initiation of a randomized phase III trial is required.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, hypofractionation, hormone therapy, simultaneous integrated boost

For citation: Bulychkin P.V., Ekaterinushkin D.A., Tkachev S.I. et al. Long-term outcomes of hypofractionated radiation therapy in patients with high risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):60–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-60-66>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является социально значимой проблемой не только в отечественной, но и в международной клинической практике с тенденцией к постоянному росту заболеваемости. Так, в 2021 г. в России заболеваемость РПЖ составила 59,24 случая на 100 тыс. мужского населения, что значительно выше по сравнению с данными 2011 г. — 43,19 случая на 100 тыс. мужского населения [1]. Необходимо отметить, что у 1/4 больных при диагностировании опухолевый процесс имеет местно-распространенный характер [2].

В настоящее время одним из основных радикальных методов лечения больных РПЖ является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с применением современных технологий (3DGRT (лучевая терапия с трехмерным планированием), IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности), VMAT (объемно-модулированное облучение), IGRT (лучевая терапия с визуальным контролем)) и соблюдением принципов гарантии качества. Режимы гипофракционирования дозы заняли неотъемлемое место в стандартном подходе к лечению данной категории больных групп низкого и умеренного риска прогрессирования.

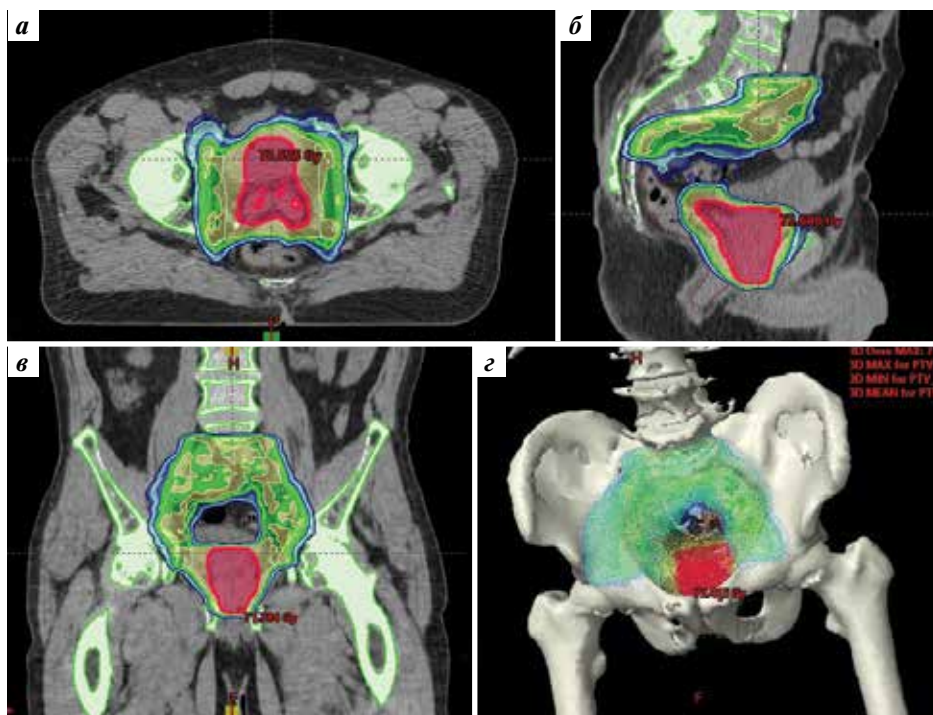
Однако на сегодняшний день не отработана практика гипофракционирования в лечении больных группы высокого риска прогрессирования, в котором, согласно онкологическим принципам радикального лечения, помимо эскалирования суммарной дозы (СД) на опухоль предстательной железы до 74–81 иГр требуются расширение границ облучения и проведение дополнительного профилактического лучевого воздействия на регионарные лимфатические узлы, что

представляет собой непростую в практическом плане задачу с точки зрения соблюдения принципов гарантии качества. Стандартным подходом при таком широком облучении в настоящее время является ДЛТ с последовательной редукцией объемов облучения, при которой на первом этапе проводится лучевое воздействие на лимфоколлекторы таза, предстательную железу и семенные пузырьки, а на втором этапе — только на предстательную железу и семенные пузырьки. Недостатком данного способа является большая продолжительность лечения, которая может занимать 37–40 сеансов.

Цель исследования — повышение эффективности гормонолучевого лечения больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования с применением оригинальной методики лучевой терапии.

Материалы и методы

В 2012 г. в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была разработана гипофракционная методика ДЛТ по принципу «симультантного» интегрированного буста (simultaneous integrated boost, SIB), которая проводилась с лучевым воздействием на предстательную железу, семенные пузырьки и регионарные лимфатические узлы (общие, наружные и внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные). Лечебная туморицидная СД при данном подходе подводилась за 26–28 фракций и составляла: на область предстательной железы до 78–80 иГр при разовой дозе (РД) 2,5–2,6 Гр; на область регионарных лимфатических узлов до 44–46 иГр при РД 1,8–1,9 Гр. Всем больным лечение проводили с использованием современных технологий лучевой терапии — IMRT, VMAT, IGRT.



Дозное распределение лечебного плана в аксиальной (а), сагиттальной (б) и фронтальной (в) плоскостях; трехмерная реконструкция лечебного плана (г). Зеленым цветом представлена зона 95 % покрытия дозы на регионарные лимфатические узлы (розовая доза 1,8 Гр, суммарная доза 50,4 Гр); красным цветом — зона 95 % покрытия дозы на предстательную железу и семенные пузырьки (розовая доза 2,5 Гр, суммарная доза 70 Гр)
 Dose distribution of the treatment plan in the axial (a), sagittal (b), and frontal (в) planes; 3D reconstruction of the treatment plan (г). The area of 95 % dose coverage of the regional lymph nodes is shown in green (single dose 1.8 Gy, total dose 50.4 Gy); the area of 95 % dose coverage of the prostate and seminal vesicles is shown in red (single dose 2.5 Gy, total dose 70 Gy)

Графическое изображение дозного распределения при лечении по методике SIB продемонстрировано на рисунке.

На рисунке представлен лечебный дозиметрический план с профилактическим воздействием на регионарные лимфатические узлы таза РД 1,8 Гр до СД 50,4 Гр (48 иГр) и с максимальной дозой на предстательную железу с семенными пузырьками РД 2,5 Гр до СД 70 Гр (80 иГр). Данный режим гипофракционирования позволил сократить продолжительность курса ДЛТ больных РПЖ высокого риска прогрессирования на 2,5 нед (с 40 до 28 сеансов) по сравнению с классическим вариантом фракционирования дозы.

В наше одноцентровое когортное исследование II фазы были включены 40 пациентов с впервые установленной гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования со следующими клинико-морфологическими параметрами: стадия сT2–T4, уровень простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 7–10. Пациенты получали комбинированную гормонотерапевтическую терапию в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2012 по 2018 г.

Перед началом лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование для определения степени местного распространения опухолевого процесса и исключения признаков отдаленного метастазирования: магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением органов малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, остеосцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, а части больным ($n = 7$), согласно клиническому решению, выполнялась позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F - или ^{18}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном. Основными показаниями к применению гибридной методики инструментальной диагностики являлись комбинация таких факторов, как местно-распространенный характер опухолевого процесса (сT3a–сT3b) и низкая степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8).

Всем пациентам проводилась сочетанная гормонотерапевтическая терапия, согласно современным принципам национальных клинических рекомендаций: 4–6 мес

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования
Table 1. Clinical and morphological characteristics of the patients with high and very high risk prostate cancer

Показатель Characteristic	Значение Value
Стадия, n (%): Stage, n (%): T3a T3b	17 (42,5) 23 (57,5)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%): 6 (3 + 3) 7 (3 + 4) 7 (4 + 3) 8 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3) 9, 10 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5)	17 (42,5) 12 (30) 4 (10) 3 (7,5) 4 (10)
Медиана уровня общего простатического специфического антигена, нг/мл Median total prostate-specific antigen level, ng/mL	33,8 (6,7–94,3)

в неoadъювантном режиме, одновременно и в течение 24 мес после окончания лучевого лечения. Гормонотерапия выполнялась с применением агонистов и антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

У всех пациентов применялась оригинальная гипофракционная методика лучевой терапии по принципу интегрированного буста. Первичной конечной точкой являлся показатель 5-летнего биохимического контроля над заболеванием, вторичными конечными точками — токсичность (острые и поздние лучевые осложнения), 5-летняя безрецидивная выживаемость, 5-летний локальный контроль над болезнью.

Медиана периода наблюдения составила 96 (61–124) мес.

Результаты

Средний возраст больных составил $69,4 \pm 5,5$ года. Клиническая и патоморфологическая характеристика опухолевого процесса представлена в табл. 1.

Отметим, что в исследование были включены больные без наличия клинических данных о патологической регионарной лимфаденопатии (cN0).

Согласно клиническому протоколу исследования у всех больных лечение начиналось с гормонотерапии (аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона) в неoadъювантном режиме продолжительностью 7 (5–14) мес с положительным биохимическим эффектом в виде достоверного снижения уровня общего ПСА до 0,75 (0,008–2,7) нг/мл. В ряде случаев продолжительность неoadъювантной терапии определялась специалистами онкологических учреждений по месту жительства больных. Далее проводилась сочетанная с лучевой терапией адъювантная гормонотерапия в течение 24 (16–32) мес.

Всем больным гормонотерапия проведена без перерыва по намеченным ранее дозиметрическим лечебным планам. Данные о развитии острых и поздних лучевых реакций со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы (МПС) представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

По окончании курса гормонотерапии практически у всех больных (97,5 %) отмечены острые лучевые реакции со стороны нижних отделов ЖКТ

Таблица 2. Острые и поздние лучевые реакции со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, n (%)

Table 2. Acute and late radiation side effects in the lower parts of the gastrointestinal tract, n (%)

Степень Grade	После ЛТ After RT	Через 1 мес после ЛТ 1 month after RT	Через 3 мес после ЛТ 3 months after RT
0	1 (2,5)	27 (67,5)	34 (85)
I	32 (80,0)	12 (30,0)	6 (15)
II	7 (17,5)	1 (2,5)	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: ЛТ — лучевая терапия.

Note. Here and in table 3: RT — radiation therapy.

Таблица 3. Острые и поздние лучевые реакции со стороны мочеполовой системы, n (%)

Table 3. Acute and late radiation side effects in the urogenital tract, n (%)

Степень Grade	После ЛТ After RT	Через 1 мес после ЛТ 1 month after RT	Через 3 мес после ЛТ 3 months after RT
0	—	29 (72,5)	36 (90)
I	30 (75)	11 (27,5)	4 (10)
II	10 (25)	—	—

I–II степеней по шкале RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака). В последующем наблюдалось улучшение состояния больных. Так, уже через 1 мес острые лучевые реакции зарегистрированы лишь у 2/3 больных (67,5 %), I степени выраженности — у 30 %. Через 3 мес после окончания гипофракционного курса гормонолучевой терапии у 6 (15 %) больных зафиксированы явления хронического лучевого ректита I степени.

У всех 40 (100 %) больных отмечены лучевые реакции разных степеней со стороны мочеполовой системы. В последующем также наблюдалось улучшение состояния больных. Уже через 1 мес острые лучевые реакции отмечались лишь у 1/3 больных (27,5 %). Через 3 мес после окончания гормонолучевого лечения у 4 (10 %) больных зафиксированы поздние лучевые реакции I степени.

Необходимо отметить, что ни у одного больного не зафиксированы выраженные лучевые реакции со стороны ЖКТ и МПС III–IV степеней по шкале RTOG/EORTC, которые ассоциированы со значимым снижением качества жизни. К сожалению, реакции I степени со стороны органов ЖКТ и МПС, наблюдаемые через 3 мес, трансформировались в хроническое состояние с периодическими эпизодами обострения, что отмечают больные по настоящее время.

Показатели онкологической эффективности гормонолучевой терапии больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования с использованием оригинальной гипофракционной методики представлены в табл. 4.

Ни у одного больного не зафиксировано локорегионарного рецидива заболевания после проведенного радикального лечения. Однако у 8 (20 %) больных при оценке 5-летних онкологических показателей отмечено биохимическое прогрессирование заболевания, которое было ассоциировано с дальнейшим метастатическим поражением костей, по поводу чего продолжается специфическое лечение.

Обсуждение

Прогноз течения болезни и выбор тактики лечения больных РПЖ зависят от факторов, которые определяют группу риска заболевания: клиническая стадия, степень дифференцировки опухоли (по шкале Глисона), уровень ПСА. Наиболее часто используется классификация, предложенная NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть по борьбе с раком) [3].

Одним из факторов прогноза эффективности гормонолучевой терапии больных РПЖ является эскалация СД на опухоль предстательной железы, что было доказано в 2 рандомизированных исследованиях. Так,

Таблица 4. Онкологические результаты гормонолучевой терапии больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования

Table 4. Oncological outcomes of hormonal/radiation therapy in patients with high and very high risk prostate cancer

Показатель Characteristic	Через 3 года After 3 years		Через 5 лет After 5 years	
	n	%	n	%
Локорегионарный контроль Locoregional control	40	100	40	100
Биохимический контроль над заболеванием Biochemical control	36	90	32	80
Безметастатическая выживаемость Metastasis-free survival	36	90	32	80

D.P. Dearnaley и соавт. продемонстрировали, что увеличение СД на предстательную железу с 64 до 74 Гр достоверно увеличивает показатели 10-летнего биохимического контроля над заболеванием с 43 до 55 % ($p = 0,0003$) [4]. S.T. Peeters и соавт. также отметили, что эскалация терапевтической дозы с 68 до 78 Гр ассоциирована с лучшими показателями 5-летней безрецидивной выживаемости — 53 и 66 % соответственно ($p = 0,02$) [5]. В обоих исследованиях дизайн подразумевал лучевое воздействие только на опухоль предстательной железы.

Вторым важным фактором эффективности ДЛТ больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования является расширение границ полей облучения и проведение дополнительного профилактического облучения регионарных лимфатических узлов таза, что достоверно ассоциировано с улучшением онкологических результатов. V. Murthy и соавт. в рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировали, что облучение регионарных лимфатических узлов таза достоверно улучшает показатели 5-летнего биохимического контроля над заболеванием, безрецидивной и безметастатической выживаемости, которые составили 95, 89,5 и 95,9 % соответственно [6].

В 2024 г. были опубликованы отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы GETUG-AFU 18, в котором также изучалась эскалация терапевтической дозы до 80 Гр на предстательную железу при проведении ДЛТ у больных РПЖ высокого риска прогрессирования. С точки зрения радиационной онкоурологии 10-летние онкологические результаты были весьма впечатляющими. Так, повышение лечебной дозы на опухоль предстательной железы с 70 до 80 Гр позволило увеличить на 11,4; 5,6 и 11,1 %

показатели безрецидивной, опухолеспецифической, общей выживаемости, которые составили 83,6; 95,6 и 77 % соответственно. Всем больным в данном исследовании проводилось профилактическое облучение лимфатических узлов таза в режиме классического фракционирования [7].

Таким образом, нам представляется, что возникла концепция для улучшения результатов гормонотерапевтического лечения больных РПЖ высокого и очень высокого риска путем внедрения в клиническую практику отечественной радиотерапии режима гипофракционирования с эскалацией дозы на область предстательной железы до СД 80 Гр с одновременным профилактическим облучением лимфатических узлов таза по принципу SIB, подразумевающего лечение нескольких различных объемов с разными РД за фиксированное количество фракций. Данный подход позволит существенно уменьшить продолжительность радикального курса ДЛТ больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования, что создаст предпосылки для лечения большего числа больных и снизит нагрузку на отделения радиотерапии.

Заключение

Результаты настоящего одноцентрового когортного исследования II фазы показывают, что разработанная оригинальная гипофракционная методика лучевой терапии с эскалацией СД у больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования является безопасной с достижением 5-летнего биохимического контроля, сопоставимого с данными литературы. Однако для определения истинной клинической значимости требуется инициация рандомизированного исследования III фазы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Крашенинников А.А., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. и др. Лечение больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(6):460–5. DOI: 10.17116/onkolog20198061460 Krashennnikov A.A., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M. et al. Treatment of patients with prostate cancer at high risk of its progression. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2019;8(6):460–5. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20198061460
3. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.
4. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I. et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):464–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70040-3
5. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530
6. Murthy V., Maitre P., Kannan S. et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1234–42. DOI: 10.1200/JCO.20.03282
7. Hennequin C., Sargos P., Roca L. et al. Long-term results of dose escalation (80 vs 70 Gy) combined with long-term androgen deprivation in high-risk prostate cancers: GETUG-AFU 18 randomized trial. *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.LBA259

Вклад авторов

П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Д.А. Екатеринушкин, А.В. Хачатурян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Г.Б. Наянов, Т.Д. Селезнева: анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Д.Д. Ладыко: получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

D.A. Ekaterinushkin, A.V. Khachaturyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

S.I. Tkachev: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;

G.B. Nayanov, T.D. Selezneva: analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

D.D. Ladyko: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.В. Булычкин / P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>

Д.А. Екатеринушкин / D.A. Ekaterinushkin: <https://orcid.org/0000-0002-2337-9303>

С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

А.В. Хачатурян / A.V. Khachaturyan: <https://orcid.org/0000-0003-3774-2879>

Г.Б. Наянов / G.B. Nayanov: <https://orcid.org/0009-0005-5714-2637>

Т.Д. Селезнева / T.D. Selezneva: <https://orcid.org/0000-0001-8652-8700>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.11.2023. Принята к публикации: 12.03.2024.

Article submitted: 04.11.2023. Accepted for publication: 12.03.2024.