

Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких

Б.Б. Ахмедов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru

Введение. Отсутствует консенсус относительно оправданности повторных операций по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких.

Цель исследования – сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов после первичных и повторных резекций легких, выполненных по поводу их метастатического поражения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которым выполняли удаление метастазов в легких в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1997 по 2017 г. В анализ включались пациенты с метастазами колоректального рака, герминогенных опухолей, рака почки, остеогенных сарком и сарком мягких тканей. Основными оцениваемыми параметрами были общая выживаемость и частота послеоперационных осложнений (Clavien–Dindo).

Результаты. В архиве клиники были идентифицированы данные 613 пациентов, которым была выполнена резекция метастазов в легких, из них 65 (10,6 %) пациентам были выполнены повторные операции по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких. Единственным прогностическим критерием общей выживаемости для повторных операций по поводу метастазов в легких было их удаление в объеме R0: отношение рисков 7,691; 95 % доверительный интервал 3,163–18,702; $p < 0,001$. Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8 %) больных после первичных операций и у 11 (16,9 %) – после повторных ($p = 0,02$). Послеоперационная летальность отмечена у 5 (0,8 %) и 2 (3,1 %) пациентов соответственно ($p = 0,139$). Частота R0-резекций составила 576 (94 %) и 57 (87,7 %) соответственно ($p = 0,065$). Пятилетняя общая выживаемость составила 53 % у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов, и 61,2 % у пациентов, оперированных однократно ($p = 0,91$).

Выводы. Повторное удаление резектабельных метастазов злокачественных новообразований в легких позволяет добиться отдаленных результатов, сопоставимых с таковыми при первичном лечении. Выполнение повторных операций связано с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, но не послеоперационной летальности.

Ключевые слова: метастазы в легких, повторные операции, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Ахмедов Б.Б. Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(4):19–25. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-19-25

Short-term and long-term outcomes of repeated surgeries for lung metastases

B. B. Akhmedov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Bahrom Bakhtierovich Akhmedov abb_onc@mail.ru

Background. There is still no consensus on the feasibility of repeated surgeries for lung metastases.

Aim. To compare the short-term and long-term outcomes of primary and repeated surgeries for lung metastases.

Materials and methods. This retrospective study included patients with lung metastases from colorectal cancer, germ cell tumors, renal cell carcinoma, osteogenic sarcomas, and soft tissue sarcomas operated on in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 1997 and 2017. Overall survival and the incidence of postoperative complications (Clavien–Dindo classification) were the main parameters evaluated.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Results. We identified 613 patients who had undergone resection of lung metastases; of them, 65 patients (10.6) had had repeated surgeries for lung metastases. R0 resection was the only prognostic factor for overall survival in patients with repeated surgeries for lung metastases (hazard ratio 7.691; 95 % confidence interval 3.163–18.702; $p < 0.001$). Postoperative complications were observed in 48 patients after primary surgeries (7.8 %) and 11 patients after repeated surgeries (16.9 %) ($p = 0.02$). Five patients after primary surgeries (0.8 %) and 2 patients after secondary surgeries (3.1 %) died ($p = 0.139$). R0 resections were achieved in 576 (94 %) and 57 (87.7 %) patients after primary and secondary surgeries, respectively ($p = 0.065$). The five-year overall survival rate was 61.2 % after primary surgery and 53 % after repeated surgery ($p = 0.91$).

Conclusions. Repeated surgeries for resectable lung metastases ensure long-term outcomes comparable to those after primary operations. Repeated surgeries are associated with an increased risk of postoperative complications, but not postoperative mortality.

Keywords: lung metastases, repeated surgeries, surgical treatment, postoperative complications

For citation: Akhmedov B.B. Short-term and long-term outcomes of repeated surgeries for lung metastases. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(4):19–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-19-25

Введение

Целесообразность повторного удаления метастазов в легких является спорным вопросом в научной литературе. Существуют мнения как в пользу [1], так и против выполнения подобных вмешательств [2]. Доступны только данные ретроспективных исследований с небольшим числом пациентов. В рамках подобных анализов возможно только оценить вероятность достижения долгосрочной выживаемости при однократных и повторных операциях на легких по поводу метастатического поражения. Так, A.W. Kim и соавт. показали, что 5-летняя выживаемость схожа при первичных и повторных резекциях легких по поводу метастазов колоректального рака (КРР): 23 и 29 % соответственно [2]. W. Jungraithmaug и соавт. в серии наблюдений 9 пациентов выдвинули гипотезу, что повторные операции по поводу метастазов злокачественных новообразований (ЗНО) в легких оправданы даже в объеме пневмонэктомии и позволяют достичь 3-летней выживаемости 34 % [3]. Отдельные авторы демонстрируют и более высокие результаты. Так, по данным A. Nachimaу и соавт., 5-летняя выживаемость пациентов после повторных удалений метастазов КРР в легких составила 64 % [4].

Более того, ряд авторов показывают, что отдаленные результаты лечения пациентов, которым было выполнено несколько операций по поводу метастазов в легких, лучше, чем после однократных операций; такие данные получены для метастазов сарком [5] и КРР [6]. Все подобные данные получены ретроспективно, и интерпретировать их следует с большой осторожностью. Можно предположить, что в группу повторных резекций попадают пациенты с прогностически более благоприятными формами заболевания, склонными к олигометастатическому прогрессированию. Отсутствуют данные, которые бы позволили точно охарактеризовать данную группу и провести сравнительный анализ выживаемости при проведении хирургического и лекарственного лечения. Также нельзя исключить, что искусственная селекция проводится уже на этапе

формирования исследуемых групп и статистического анализа: в группу повторных резекций попадают только пациенты, у которых такая операция была возможна и которые дожили до этой операции. Это также можно отнести к факторам искусственной селекции пациентов, невозможным с точки зрения доказательной медицины [7].

Таким образом, на основании данных литературы мы можем говорить о том, что повторные резекции легких по поводу метастазов ЗНО позволяют у ряда пациентов достичь долгосрочной выживаемости. Однако анализ собственного опыта подобных операций остается актуальной задачей в отсутствие рандомизированных исследований. Также необходим анализ эффективности таких вмешательств при метастазах различных ЗНО, поскольку данные литературы фокусируются преимущественно на лечении метастазов КРР и сарком [4, 8–12].

В связи с этим целью нашего исследования был сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов, которым были выполнены однократные и повторные резекции легких по поводу метастазов с учетом вида ЗНО.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе архива отдела торакоабдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за 1997–2017 гг. В анализ включали всех пациентов, которым выполняли повторные хирургические вмешательства по поводу метастазов КРР, герминогенных опухолей, рака почки, остеогенных сарком и сарком мягких тканей в легких. Из исследования исключали пациентов, у которых диагноз метастатического поражения был исключен после гистологического исследования операционного материала (пациенты с туберкулезом, другими доброкачественными новообразованиями), а также пациентов с внелегочными метастазами.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполняли компьютерную томографию грудной клетки. Дополнительные обследования для исключения внелегочных метастазов проводили индивидуально, по усмотрению лечащего врача. При технической доступности всем пациентам выполняли пункцию новообразований до хирургического лечения.

Решение о хирургическом лечении метастазов в легких принимали на консилиуме с участием торакального хирурга-онколога, химиотерапевта, лучевого терапевта. Объем операции и хирургический доступ определял оперирующий хирург с учетом индивидуальных особенностей пациента. Стандартные объемы операций включали выполнение атипичных резекций легких, лобэктомий, сегментэктомий.

Послеоперационные осложнения оценивали по шкале Clavien–Dindo [13, 14]. Послеоперационные осложнения и летальность оценивали в течение 30 дней после операции.

Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в легких до даты последнего наблюдения пациента или его смерти. Использовали метод Каплана–Мейера, для сравнения различий применяли *log-rank*-тест. Анализ факторов, влияющих на ОВ, выполняли с использованием Соx-регрессии. Для сравнения медиан использовали тест Манна–Уитни, для сравнения качественных критериев – тест χ^2 с поправкой Йетса. Использовали доверительный интервал 95 % и двухсторонний *p*. Для

статистического анализа применяли программу SPSS версии 20.

Результаты

В архиве клиники были идентифицированы данные 613 пациентов, которым была выполнена резекция метастазов в легких, из них 65 (10,6 %) пациентам были выполнены повторные операции по поводу метастазов ЗНО в легких. Эти пациенты были включены в исследуемую группу, общая характеристика представлена в табл. 1.

Распределение по видам заболеваний достоверно различалось у пациентов, которым выполняли первичные и повторные операции по поводу метастазов ЗНО. В исследуемой группе было больше пациентов с метастазами КРР и различных видов сарком. При этом у 21 (52,5 %) из 40 пациентов с повторными операциями по поводу метастазов сарком в легких и у 9 (56,3 %) из 16 пациентов с повторными резекциями метастазов КРР в дальнейшем были выполнены третьи операции. При повторных операциях реже использовали торакоскопический доступ ($p = 0,016$). По остальным критериям группы первичных и повторных операций были сопоставимы.

Среди пациентов, которым были выполнены повторные операции, при первой резекции метастазов у 32 (49,2 %) больных был использован торакоскопический и у 33 (50,8 %) – торакотомный доступ. Наиболее часто – у 51 (78,5 %) – повторные операции выполняли по поводу появления новых очагов в легких.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов злокачественных новообразований

Table 1. Characteristics of patients who had undergone primary or repeated surgeries for cancer metastases

Характеристика Characteristics	Первичные операции, <i>n</i> (%) Primary surgeries, <i>n</i> (%)	Повторные операции, <i>n</i> (%) Repeated surgeries, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Вид злокачественного новообразования Tumor type			
Герминогенная опухоль Germ cell tumor	211 (34,4)	3 (4,6)	<0,0001
Колоректальный рак Colorectal cancer	100 (16,3)	16 (24,6)	
Рак почки Renal cell carcinoma	102 (16,6)	6 (9,2)	
Остеосаркома Osteosarcoma	120 (19,6)	23 (35,4)	
Мягкотканная саркома Soft tissue sarcoma	80 (13,1)	17 (26,2)	
Количество метастазов Number of metastases			
<3	505 (82,4)	49 (75,4)	0,177
≥3	108 (17,6)	16 (24,6)	



Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristics	Первичные операции, n (%) Primary surgeries, n (%)	Повторные операции, n (%) Repeated surgeries, n (%)	p
Размер метастазов, см Size of metastases, sm			
<3	464 (75,7)	46 (70,8)	0,449
≥3	149 (24,3)	19 (29,2)	
Хирургический доступ Surgical approach			
Торакотомия Thoracotomy	354 (57,7)	48 (73,8)	0,016
Двухсторонняя (торакоскопия + торакотомия) Bilateral (thoracoscopy + thoracotomy)	8 (1,3)	2 (3,1)	
Видеоторакоскопия Video-assisted thoracoscopy	251 (40,9)	15 (23,1)	
Объем операции Surgery volume			
Пневмонэктомия Pneumonectomy	9 (1,5)	3 (4,6)	0,237
Лобэктомия Lobectomy	130 (21,2)	16 (24,6)	
Атипичная резекция Atypical resection	447 (72,9)	43 (66,1)	
Эксплоративная операция Exploratory surgery	7 (1,1)	3 (4,6)	
Другое Other	20 (3,3)	≥	
Комбинированные операции Combination surgeries			
Да Yes	89 (14,5)	7 (10,8)	0,461
Нет No	524 (85,5)	58 (89,2)	

У 5 (7,7 %) пациентов был отмечен продолженный рост ранее резецированных метастазов, и еще у 5 (7,7 %) – рецидив (спустя >6 мес с момента первой резекции легкого). Во всех случаях очаги оставались солитарными. У 4 (6,2 %) пациентов операции выполняли с паллиативной или симптоматической целью на фоне отсутствия ресурсов химиотерапевтического лечения.

У 7 (10,8 %) пациентов повторные операции были комбинированными: резекция перикарда и диафрагмы выполнена у 4 (6,2 %) пациентов, резекция диафрагмы и ребер – у 2 (3,1 %), резекция ребра – у 1 (0,6 %) пациента. У 3 пациентов, которым операцию планировалось выполнять с симптоматической целью, она была завершена эксплоративной торакотомией.

Анализ частоты послеоперационных осложнений представлен в табл. 2.

Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8 %) больных после первичных операций и у 11 (16,9 %) – после повторных ($p = 0,02$). Послеоперационная летальность отмечена у 5 (0,8 %) и 2 (3,1 %) пациентов соответственно ($p = 0,139$).

У 57 (87,7 %) пациентов повторные операции были выполнены в объеме R0 по сравнению с 576 (94 %) пациентами после первичных операций. Разница также была статистически недостоверна ($p = 0,065$).

Медиана срока наблюдения во всей исследуемой группе составила 60,97 (3–308) мес. График ОВ после первичных и повторных операций представлен на рис. 1.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения у пациентов после повторных операций по поводу метастазов в легких, n (%)

Table 2. Postoperative complications in patients after repeated surgeries for lung metastases, n (%)

Осложнение Complication	Первичные операции Primary surgeries	Повторные операции Repeated surgeries
Clavien–Dindo II		
Пневмония Pneumonia	26 (4,2)	7 (10,8)
Нагноение операционной раны Surgical wound suppuration	12 (1,9)	2 (3,1)
Clavien–Dindo IIIВ		
Послеоперационное кровотечение Postoperative bleeding	2 (0,3)	–
Несостоятельность культи бронха Bronchial stump dehiscence	1 (0,2)	–
Clavien–Dindo V		
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute stroke	2 (0,3)	2 (3,1)
Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	2 (0,3)	–
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1 (0,2)	–
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>46 (7,8)</i>	<i>11 (16,9)</i>

Пятилетняя ОВ составила 53 % у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов, и 61,2 % у пациентов, оперированных однократно ($p = 0,91$). Мы также провели анализ ОВ в наиболее репрезентативных нозологических подгруппах пациентов (КРР, остеосаркомы и саркомы мягких тканей).

График ОВ больных КРР при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в легких представлен на рис. 2.

Пятилетняя ОВ составила 60,9 и 64,2 % после первичных и повторных операций соответственно ($p = 0,498$).

График ОВ пациентов с остеосаркоматами при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в легких представлен на рис. 3.

Пятилетняя ОВ составила 56,3 и 56,5 % после первичных и повторных операций соответственно ($p = 0,641$).

График ОВ больных с саркомами мягких тканей при выполнении первичных и повторных операций по поводу метастазов в легких представлен на рис. 4.

Пятилетняя ОВ составила 42 и 47,1 % у пациентов, которым было выполнено первичное и повторное удаление метастазов соответственно ($p = 0,664$).

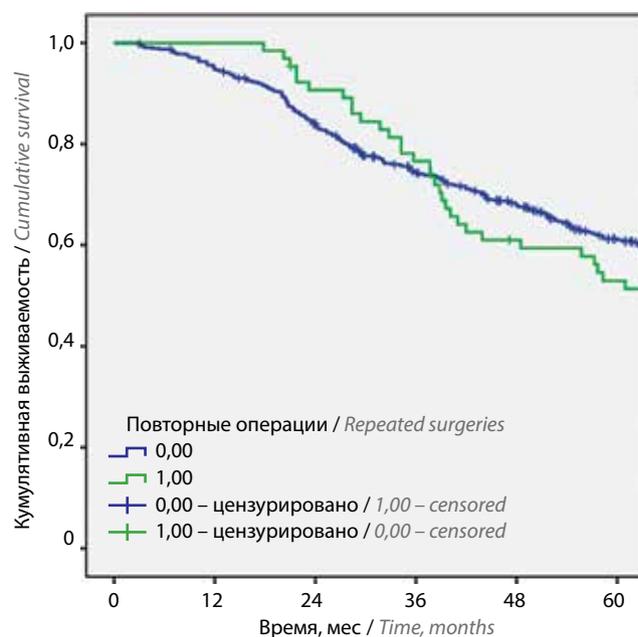


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 1. Overall survival of patients who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

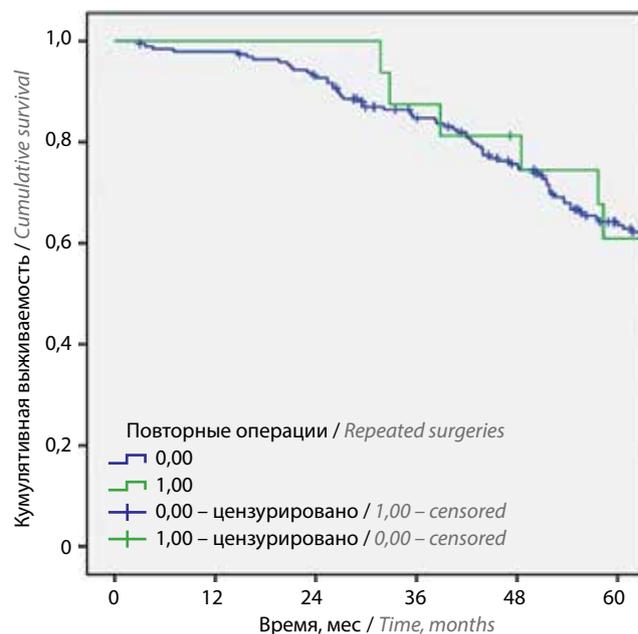


Рис. 2. Общая выживаемость больных колоректальным раком, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 2. Overall survival of patients with colorectal cancer who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

Универсально значимым прогностическим критерием ОВ при однофакторном анализе для повторных операций по поводу метастазов в легких было их удаление в объеме R0: отношение рисков 7,691; 95 % доверительный интервал 3,163–18,702; $p < 0,001$. Выбор

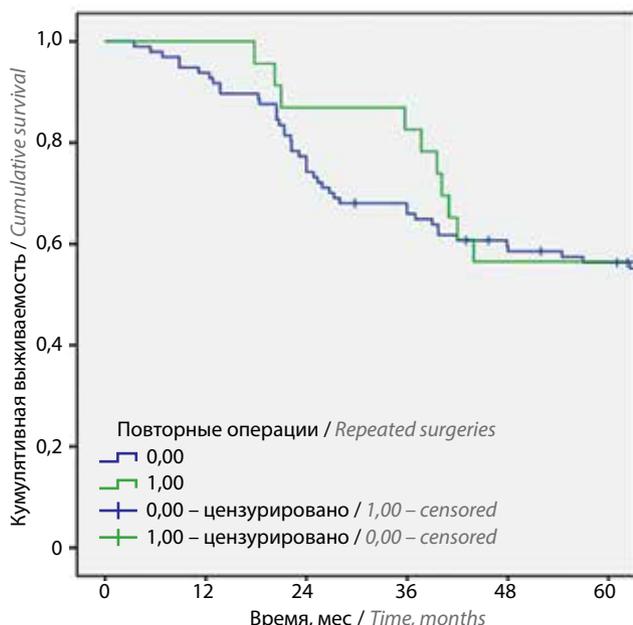


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с остеосаркомами, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 3. Overall survival of patients with osteosarcomas who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

хирургического доступа (торакотомия или видеоторакоскопия) не влиял на ОВ ($p = 0,434$). Также мы не отметили влияния на ОВ количества ($p = 0,243$) и размеров ($p = 0,572$) метастазов, объема операции ($p = 0,146$), выполнения комбинированной операции ($p = 0,202$). Наличие только 1 прогностического критерия не позволило провести многофакторный анализ.

Обсуждение и выводы

Таким образом, в рамках нашего ретроспективного анализа мы продемонстрировали возможность достижения сопоставимых отдаленных результатов после первичных и повторных резекций внутригрудных метастазов ЗНО. При этом успех повторных операций отмечался при различных гистологических формах ЗНО. Отмеченные нами отдаленные результаты лечения выше представленных ранее A.W. Kim и соавт. [2] сопоставимы с опубликованными A. Nachimaru и соавт. [4]. Мы связываем высокие полученные результаты с тщательной селекцией пациентов: у 82,4 % пациентов в группе первичных и у 75,4 % пациентов в группе повторных операций было <3 метастатических очагов в легких. Вероятно, это способствовало селекции пациентов с прогностически более благоприятным олигометастатическим характером прогрессирования.

Мы также отметили, что повторные операции по поводу метастазов ЗНО в легких связаны с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, но не послеоперационной летальности. Отсутствие повышения риска развития тяжелых послеоперацион-

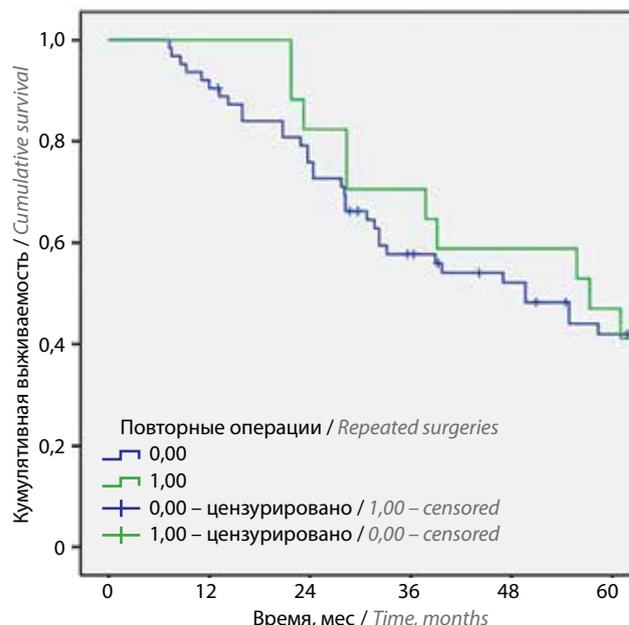


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей, которым были выполнены первичные и повторные операции по поводу метастазов в легких

Fig. 4. Overall survival of patients with soft tissue sarcomas who had undergone primary and repeated surgeries for lung metastases

ных осложнений и летальности после повторных резекций легкого также ранее отмечали другие авторы [5, 6].

Преимуществом нашего исследования является подробный анализ наиболее крупного в российской литературе опыта хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением легких.

К недостаткам нашего анализа можно отнести большой временной период, в течение которого проводился набор материала. В течение этого времени менялись подходы к терапии ряда заболеваний, совершенствовались методы лекарственного лечения, что невозможно учесть в рамках ретроспективного анализа. Также нам не удалось в рамках ретроспективного анализа восстановить данные и оценить роль лекарственной терапии, проводимой до или после резекции легочных метастазов. Тем не менее эффективность хирургического лечения продемонстрирована в рамках большой репрезентативной выборки пациентов, и наша работа может стать опорной точкой при планировании дальнейших исследований в данной области.

Выполнение повторного удаления метастазов позволяет добиться показателей ОВ, сопоставимых с таковыми при первичных операциях, во всех группах больных. Решение о повторном удалении метастазов у этих пациентов должно приниматься с осторожностью, по согласованию с мультидисциплинарной командой, поскольку риск дальнейшего системного прогрессирования опухолевого процесса потенциально может нивелировать преимущества от удаления метастатических очагов на очередном этапе лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Welter S., Jacobs J., Krbek T. et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):203–10. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.028
2. Kim A.W., Penfield Faber L., Warrenet W.H. et al. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. *Surgery* 2008;144(4):712–7; discussion 717–8.
3. Jungraithmayr W., Hasse J., Stoelben E. Completion pneumonectomy for lung metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(10):1113–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.07.002
4. Hachimaru A., Maeda R., Suda T., Takagi Y. Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: an analysis of prognostic factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22(6):826–30. DOI: 10.1093/icvts/ivv382
5. Treasure T., Fiorentino F., Scarci M. et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open* 2012;2(5):e001736. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001736
6. Fiorentino F., Hunt I., Teoh K. et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. *J R Soc Med* 2010;103(2):60–6. DOI: 10.1258/jrsm.2009.090299
7. Treasure T., Mineo T., Ambrogi V., Fiorentino F. Survival is higher after repeat lung metastasectomy than after a first metastasectomy: too good to be true? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(5):1249–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.01.067
8. Chudgar N.P., Brennan M., Tan K.S. et al. Is repeat pulmonary metastasectomy indicated for soft tissue sarcoma? *Ann Thorac Surg* 2017;104(6):1837–45. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.024
9. Toussi M.S., Bagheri R., Dayani M. et al. Pulmonary metastasectomy and repeat metastasectomy for soft-tissue sarcoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2013;21(4):437–42.
10. Chen F., Sakai H., Miyahara R. et al. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World J Surg* 2010;34(10):2373–8.
11. Sponholz S., Schirren M., Baldes N. et al. Repeat resection for recurrent pulmonary metastasis of colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(1):77–85. DOI: 10.1007/s00423-016-1547-4
12. Menna C., Berardi G., Tierno S. et al. Do repeated operations for recurrent colorectal lung metastases result in improved survival? *Ann Thorac Surg* 2018;106(2):421–7.
13. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205.
14. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interests.

Финансирование. Исследование выполнено 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. Исследование носило ретроспективный характер.

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. The study was retrospective.