

Возможность эндоскопических методов в оценке радикальности химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки

А.А. Салимова¹, М.В. Макарова², М.Ю. Курданова¹, Ю.П. Кувшинов¹, И.А. Карасев¹, Т.С. Давыдкина¹

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, ул. Клиническая, 97/1

Контакты: Алина Абдуловна Салимова alina.salimova@gmail.com

Введение. Стандартом лечения рака прямой кишки (РПК) является комбинированная или комплексная методика в виде неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим оперативным вмешательством или наблюдением при доказанной радикальности ХЛТ. В настоящее время эндоскопическая диагностика остается наиболее адекватной методикой оценки результатов ХЛТ. К наиболее достоверным визуальным критериям отсутствия или наличия остаточной опухоли при эндоскопическом исследовании относят полный ответ (плоский белый рубец, телеангиэктазия), частично полный ответ (неровная слизистая оболочка, небольшие узелки на слизистой, поверхностное изъязвление, легкая персистирующая эритема рубца) и неполный ответ (видимая опухоль).

Цель исследования – изучение чувствительности и специфичности эндоскопического метода в оценке радикальности неoadъювантной ХЛТ у больных РПК.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование данных 75 пациентов с верифицированным РПК после ХЛТ. Критерии включения: гистологически верифицированный РПК (аденокарцинома), эндоскопическая картина клинического ответа РПК на ХЛТ, отсутствие установленных отдаленных метастазов на момент обследования. Критерии исключения: морфологические типы опухолей, кроме аденокарциномы толстокишечного типа, пациенты с первично-множественными заболеваниями.

Результаты. В группу для исследования было включено 75 пациентов с верифицированным диагнозом РПК, которым на 1-м этапе лечения была проведена ХЛТ. Всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование с оценкой степени регрессии опухоли со взятием материала на цитологическое и гистологическое исследования. У 57 (76,4 %) из 75 пациентов на основании визуальной эндоскопической картины констатировано отсутствие остаточной опухоли, у 18 больных визуальные эндоскопические признаки были расценены как наличие остаточной опухоли. Результаты морфологического исследования в 1-й группе больных подтвердили отсутствие опухоли в 51 (92,7 %) случае. Во 2-й группе при наличии визуальных признаков остаточной опухоли морфологическое подтверждение получено у 14 (77,8 %) из 18 больных. На общую группу морфологическая верификация остаточной опухоли получена у 26,6 % пациентов.

Выводы. Эндоскопические и гистологические данные могут быть определяющими при оценке степени радикальности неoadъювантной ХЛТ.

Ключевые слова: рак прямой кишки, эндоскопия, химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия, хирургия

Для цитирования: Салимова А.А., Макарова М.В., Курданова М.Ю. и др. Возможность эндоскопических методов в оценке радикальности химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки. Хирургия и онкология 2024; 14(2):48–53.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-48-53>

Feasibility of endoscopic techniques in assessing the radicality of chemoradiotherapy in patients with rectal cancer

A.A. Salimova¹, M.V. Makarova², M.Yu. Kurdanova¹, Yu.P. Kuvshinov¹, I.A. Karasev¹, T.S. Davydkina¹

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

²Regional Clinical Oncological Dispensary; 97/1 Klinicheskaya St., Saratov 410053, Russia

Contacts: Alina Abdulovna Salimova alina.salimova@gmail.com

Introduction. The standard of treatment of rectal cancer is a combined or complex technique in the form of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by surgery or observation, with proven radicalization of CRT. Currently, the most adequate methods of evaluating the results of CRT are endoscopic diagnostics. The most reliable visual criteria for endoscopic examination of absence or presence of residual tumor are: complete response (flat white scar, telangiectasia), partially complete response (uneven mucosa, small nodules on mucosa, superficial ulceration, slight persistent erythema of scar) and incomplete response (visible tumor).

Aim. The study is to assess sensitivity and specificity of endoscopic method in assessment of radicality of neoadjuvant CRT in patients with rectal cancer.

Materials and methods. A retrospective study of 75 patients with verified rectal cancer after CRT was carried out. Inclusion criteria: histologically verified rectal cancer (adenocarcinoma); endoscopic picture of clinical response of rectal cancer to CRT; absence of established distant metastases at the moment of examination. Exclusion criteria: morphological types of tumors other than adenocarcinoma of the colorectal type; patients with primary-multiple diseases.

Results. A retrospective study was conducted in 75 patients with a verified diagnosis of rectal cancer who underwent CRT at the first stage of treatment. All patients underwent endoscopic examination with evaluation of the degree of tumor regression, taking material for cytological and histological examination. In 57 (76,4 %) out of 75 patients on the basis of visual endoscopic picture the absence of residual tumor was stated, in 18 patients visual endoscopic signs were considered as presence of residual tumor. The results of morphological study in the first group of patients confirmed the absence of tumor in 51 cases (92.7 %). In the second group, in the presence of visual signs of residual tumor, morphological confirmation was obtained in 14 out of 18 patients (77.8 %). Morphological verification of residual tumor was obtained in 26.6 % of patients in the total group.

Conclusion. Endoscopic and histologic data can be decisive in the evaluation of the degree of radicality of neoadjuvant CRT.

Keywords: rectal cancer, endoscopy, chemotherapy, radiation therapy, chemoradiotherapy, surgery

For citation: Salimova A.A., Makarova M.V., Kurdanova M.Yu. et al. Feasibility of endoscopic techniques in assessing the radicality of chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024; 14(2):48–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-2-48-53>

Введение

За последние 30 лет мультимодальная терапия стала методом выбора при раке прямой кишки (РПК). Стандартное лечение включает неоадьювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) капецитабином или 5-фторурацилом и тотальное мезоректальное иссечение с адьювантной химиотерапией (ХТ), содержащей фторпиримидин и оксалиплатин. В последнее время появилась тенденция проводить адьювантную ХТ в качестве индукции перед ХЛТ. Несмотря на достижение впечатляющего локального контроля, эта тримодальная терапия сложна, и многие пациенты не завершают ее. Это связано с кратковременной токсичностью, долгосрочными осложнениями и значительными изменениями качества жизни. Появляются стратегии снижения интенсивности лечения путем либо изменения его графика, либо отмены лучевой терапии или хирургического вмешательства, что позволяет снизить заболеваемость и избежать неблагоприятных изменений качества жизни пациентов при сохранении или даже улучшении онкологических исходов.

Одной из попыток индивидуализировать лечение РПК является подход «наблюдай и выжидай», основанный на оценке степени радикальности ХЛТ и наличии остаточной опухоли, при обнаружении которой больные подвергаются оперативному лечению. При полном клиническом ответе и отсутствии признаков наличия опухоли выбирается тактика длительного наблюдения

без оперативного вмешательства. А. Набр-Гама и соавт. в 2004 г. опубликовали результаты 10-летнего наблюдения за больными с полной резорбцией опухоли после ХЛТ. В проспективное исследование было включено 265 пациентов, получавших пролонгированный курс ХЛТ. Оценка эффекта была выполнена через 8 нед, у 71 (28 %) пациента достигнут клинический полный ответ (остаточная опухоль не визуализировалась по инструментальным данным). Этим пациентам было предложено динамическое наблюдение. Первые 2 года пациентам выполнялись магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза, пальцевое исследование и колоноскопия каждые 3 мес, компьютерная томография брюшной полости и грудной клетки каждые 6 мес. Показатели 5-летней безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у больных, которым было предложено динамическое наблюдение, составили 92 и 100 %, а у пациентов после выполнения тотальной мезоректумэктомии – 83 и 88 % соответственно [1].

По данным систематического обзора F. Dossa и соавт., в котором проведен анализ 23 исследований (суммарное число пациентов 867), частота местных рецидивов в группе динамического наблюдения (после ХЛТ) достоверно не имела отличий от таковой в группе пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение (с полным морфологическим ответом) (отношение рисков (ОР) 1,46; 95 % доверительный

интервал (ДИ) 0,70–3,05), канцерспецифическая выживаемость также не отличалась между группами пациентов (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,38–1,99) [2].

J. С. Kong и соавт. также не выявили достоверной разницы в показателях ОВ и БРВ между пациентами с полным клиническим ответом после ХЛТ и пациентами после хирургического лечения и достижения полного клинического ответа [3]. Именно поэтому с учетом достаточно хороших прогностических показателей выжидательной тактики важна правильная оценка степени регрессии опухоли.

Клиническая оценка регресса опухоли у пациентов, получавших неoadьювантное лечение, как правило, проводится путем применения ректального и эндоскопического исследований, МРТ малого таза с диффузионно-взвешенной визуализацией (DWI–MRI). Исследования R. С. Н. Stijns и соавт., M. R. Weiser и соавт. показали, что с добавлением DWI–MRI обнаружение микроскопически жизнеспособной опухоли может быть значительно увеличено по сравнению только с T2-взвешенными изображениями (T2W), чувствительность и специфичность – 53 и 97 % соответственно. Для T2W-MRI и DWI площадь под ROC-кривой составила 0,79 (95 % ДИ 0,66–0,92), с чувствительностью 35 % и специфичностью 94 %. Разница между клинической оценкой, T2W-MPT и DWI не была статистически значимой ($p = 0,17$) [4, 5]. Многие исследования по изучению двух режимов магнитно-резонансных исследований привели к включению DWI–MRI в клинические рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной и абдоминальной радиологии. Данные показали, что, хотя DWI может пропускать минимальную микроскопическую опухоль и, следовательно, относительно нечувствительна к полному ответу, при положительном результате она может указывать на остаточную опухоль и являться основанием для исключения пациента из группы, тактикой которой является наблюдение. Однако сигнал DWI не является специфичным для опухоли, и ложноположительные результаты способствуют выбору неправильной тактики ведения пациента. Отрицательная оценка, полученная по результатам DWI–MRI, может быть расценена как ложноотрицательная при подозрительной эндоскопической картине. Однако, когда по результатам эндоскопических методов исследования получен положительный или сомнительный результат, положительный результат DWI–MRI, указывающий на возможное присутствие опухоли, представляет собой клиническую дилемму, поскольку опухоль может присутствовать под слизистой оболочкой, которая невидима для эндоскопии. Степень регрессии опухоли представляет собой попытку стратифицировать первичный ответ опухоли на ХЛТ.

Цель исследования – изучение чувствительности и специфичности эндоскопического метода в оценке радикальности неoadьювантной ХЛТ у больных РПК.

Материалы и методы

Был проведен анализ клинического материала пациентов с диагнозом РПК, получивших лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. При формировании группы исследования сделан анализ документации пациентов: истории болезни, амбулаторные карты, протоколы эндоскопических исследований, протоколы гистологических и цитологических исследований, выписные эпикризы 75 пациентов. Критерии включения: гистологически верифицированный РПК (аденокарцинома), эндоскопическая картина клинического ответа РПК на ХЛТ, отсутствие установленных отдаленных метастазов на момент обследования. Критерии исключения: морфологические типы опухолей, кроме аденокарциномы толстокишечного типа, пациенты с первично-множественными заболеваниями. При статистическом анализе данных числовые переменные выражаются как среднее значение \pm стандартное отклонение, а качественные переменные – как частоты и проценты. Критерий Пирсона χ^2 используется для сопоставления качественных переменных. Все результаты считаются статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS (версия 19.0; корпорация IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Неoadьювантная ХЛТ проводится по пролонгированной программе со стандартным фракционированием каждый будний день с разовой дозой 2 Гр и суммарной дозой 50–54 Гр на фоне приема капецитабина 825 мг/м² 2 раза в сутки в дни проведения лучевой терапии.

Контрольное обследование пациенты проходят через 10–12 нед после завершения ХЛТ, оно включает МРТ органов малого таза, видеокколоноскопию с регистрацией эффекта проведенного лечения и выполнения биопсии, пальцевое исследование, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

В соответствии с определением экспертного международного консенсусного комитета пациентам была присвоена одна из 3 категорий эндоскопического ответа: полный ответ (плоский белый рубец, телеангиэктазия, без язв и узелков), почти полный ответ (неровная слизистая оболочка, небольшие узелки на слизистой или незначительная аномалия слизистой оболочки, поверхностное изъязвление, легкая персистирующая эритема рубца) и неполный ответ (видимая опухоль). Пример показан на рис. 1, где визуализируется эндоскопическая картина РПК до ХЛТ и после в виде поверхностного изъязвления. Вне зависимости от результата эндоскопического исследования у всех пациентов был взят материал для проведения гистологического и цитологического исследований.

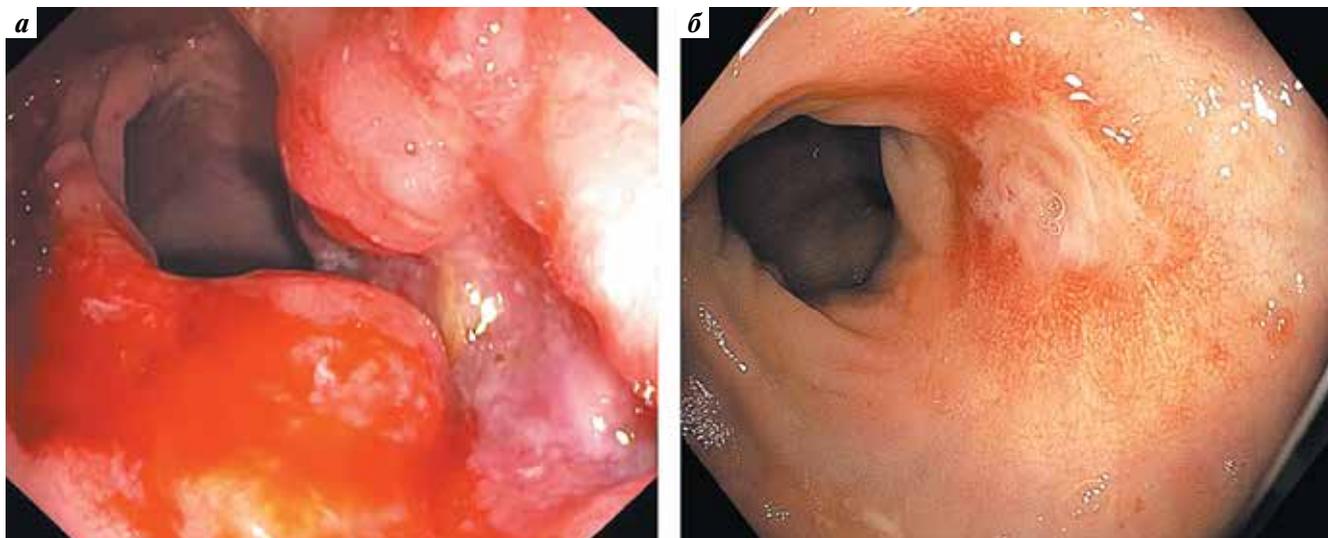


Рис. 1. Рак прямой кишки сT4N0M0: а – до химиолучевой терапии; б – после химиолучевой терапии (полный регресс опухоли)
Fig. 1. Rectal cancer сT4N0M0: а – before chemoradiotherapy, б – after chemoradiotherapy (complete tumor regression)

При выполнении хирургического вмешательства объем операции определялся исходя из данных МРТ и интраоперационной картины и включал или брюшно-анальную резекцию прямой кишки с парциальной резекцией сфинктерного аппарата, или брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки. Во всех случаях выполнялась тотальная мезоректумэктомия и оперативное вмешательство носило радикальный характер.

Результаты

В проведенное ретроспективное исследование было включено 75 пациентов с верифицированным РПК, у которых после проведения неoadъювантной ХЛТ осуществляли эндоскопический контроль с целью определения степени регрессии опухоли, включающий визуальную оценку и взятие морфологического материала (биопсии) у всех больных. В исследование вошли 36 (48 %) женщин и 39 (52 %) мужчин (средний возраст 58,5 года).

Анализ распределения пациентов по степени распространенности первичной опухоли (индекс T классификации TNM) показал: по данным инструментальных методов исследования преобладают стадия T3 (31 пациент, 41,3 %) – рак с инвазией субсерозной соединительной ткани без распространения на висцеральную брюшину (серозу) и стадия T2 (31 пациент, 41,3 %) – рак с инвазией мышечного слоя; редко (в одинаковой степени) отмечались стадия T1 (7 пациентов, 9,3 %) – рак с инвазией всей толщи подслизистого слоя (≥ 1500 мкм) и стадия T4 (6 пациентов, 8 %) – рак с инвазией висцеральной брюшины (серозы).

У 57 из 75 пациентов на основании визуальной картины, основанной на представленных ниже в таблице критериях, констатировано отсутствие остаточной опухоли, а у 18 больных визуальные эндоскопические

признаки были расценены как наличие остаточной опухоли. Результаты морфологического исследования в 1-й группе больных подтвердили отсутствие опухоли у 51 (92,7 %), во 2-й группе – у 14 (77,8 %) больных. В общей группе морфологическая верификация остаточной опухоли получена у 26,6 %. Визуальные критерии отсутствия остаточной опухоли являются более достоверными (92,7 %), чем критерии ее наличия (77,8 %) (табл. 1).

При сравнении эндоскопического ответа и результата биопсии в 1-й группе у 51 пациента с полным эндоскопическим ответом элементов опухолевого роста в биоптате не обнаружено, тогда как у 6 пациентов выявлены фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с разрастанием комплексов инвазивной умеренно-дифференцированной аденокарциномы кишечного типа. Во 2-й группе в 4 случаях был выявлен отрицательный результат биопсии, а у 14 пациентов – комплексы инвазивной умеренно-дифференцированной аденокарциномы кишечного типа со статистически значимыми различиями ($p < 0,0001$). Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составили 70, 92, 70 и 92,7 % соответственно (ДИ 95 %).

Стоит уделить внимание и результатам послеоперационного гистологического исследования. Очевидно, что аденокарцинома была выявлена в послеоперационном гистологическом исследовании во всех случаях, если она уже была обнаружена при ректоскопии с проведением биопсии на дооперационном этапе. Однако в 48 % послеоперационных гистологических исследований была выявлена аденокарцинома в случаях, когда при выполнении биопсии на дооперационном этапе такого морфологического заключения не было получено. Поэтому можно сказать, что результаты

Таблица 1. Результаты сравнения эндоскопического полного клинического ответа с результатом морфологического заключения
Table 1. Results of comparison of endoscopic complete clinical response with the result of morphological conclusion

Показатель Index	Критерий Criterion	Число па- циентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Результат, <i>n</i> (%) Result, <i>n</i> (%)	
			положительный positive	отрицательный negative
Полный клини- ческий ответ Complete clinical response	Плоский белый рубец Flat white scar	57	–	51 (89,5)
	Телеангиэктазия Telangiectasia			
	Без язв No nodules		6 (10,5)	–
	Без узелков No knots			
Частичный ответ Partial answer	Неровная слизистая оболочка Uneven mucous membrane	18	14 (77,8)	–
	Небольшие узелки на слизистой или незначительная аномалия слизистой оболочки Small nodules on the mucosa or minor abnormality of the mucosa			
	Поверхностное изъязвление Superficial ulceration		–	4 (22,2)
	Легкая персистирующая эритема рубца Mild persistent scar erythema			

морфологического исследования менее достоверны в случаях с визуальными данными неполного клинического ответа, поскольку связаны с высоким процентом ложноотрицательных результатов. И наоборот, отрицательная биопсия у пациентов с эндоскопическими критериями полного клинического ответа из-за высокой чувствительности и 100 % отрицательной прогностической ценности визуальных критериев играет важную роль для этих пациентов и может помочь в сложном процессе принятия решений.

Обсуждение

Использование эндоскопии может оказаться важным инструментом для повторной оценки состояния пациентов после завершения ХЛТ, однако ее роль в качестве определяющей методики для выбора других, менее инвазивных вариантов лечения недостаточно изучена и стандартизирована. Ректоскопия после ХЛТ предоставляет возможность прямой визуализации опухоли, а также позволяет получить материал для гистологического исследования, что способствует установлению критериев отбора пациентов для обоснованного выбора наблюдательной тактики и без последующего оперативного вмешательства, связанных с ним возможных осложнений и ухудшения качества жизни.

Очевидно, что существует тесная взаимосвязь между визуальной эндоскопической картиной ректоскопии и степенью регрессии опухоли. Как сообщалось в публикациях других исследований, когда ректоскопия строго соответствует критериям полного клинического ответа и получены отрицательные результаты биопсии, мы можем предсказать вероятность выявления полного гистологического ответа. K.S. Han и соавт., S.I. Felder и соавт., A. Ogura и соавт. продемонстрировали, что морфологические изменения при ректоскопии значительно связаны со степенью уменьшения опухоли, но у них полный гистологический ответ отмечен только в 2 % и не удалось установить статистически значимую связь между полным клиническим и гистологическим ответами [6–8]. A. Trakarnsanga и соавт. представили аналогичные данные среди пациентов с cT2N0, перенесших ХЛТ, у которых более 90 % случаев полного клинического ответа соответствовали cT0 после локального удаления [9]. В настоящем исследовании у всех пациентов с полным клиническим ответом и отрицательной биопсией может быть выбрана наблюдательная тактика. Основным ограничением ректоскопии с биопсией является то, что она не позволяет оценить степень инвазии опухолевой ткани и определить микроскопическую

опухоль. При подозрении на полный клинический ответ на основе рентгенологических изображений (особенно при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной) ректоскопия после ХЛТ дает возможность отобрать пациентов для менее инвазивной операции.

Заключение

Полученные результаты показывают, что визуальные критерии отсутствия остаточной опухоли в соот-

ветствии с международными рекомендациями обладают высокой достоверностью, совпадающей с данными литературы, и позволяют проводить выжидательную тактику динамического наблюдения. Результаты биопсии всегда следует интерпретировать вместе с результатами визуальных данных эндоскопии, однако для более весомой статистической достоверности результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования в оптимальном варианте, в виде многоцентровой программы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
2. Dossa F., Chesney T.R., Acuna S.A., Baxter N.N. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(7):501–13. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2
3. Kong J.C., Guerra G.R., Warriar S.K. et al. Outcome and salvage surgery following “watch and wait” for rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2017;60(3):335–45. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000754
4. Maas M., Lambregts D.M., Nelemans P.J. et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):3873–80. DOI: 10.1245/s10434-015-4687-9
5. Stijns R.C.H., Leijtens J., de Graaf E. et al. Endoscopy and MRI for restaging early rectal cancer after neoadjuvant treatment. *Colorectal Dis* 2023;25(2):211–21. DOI: 10.1111/codi.16341
6. Han K.S., Sohn D.K., Kim D.Y. et al. Endoscopic criteria for evaluating tumor stage after preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Cancer Res Treat* 2016;48(2):567–73. DOI: 10.4143/crt.2015.195
7. Felder S.I., Patil S., Kennedy E., Garcia-Aguilar J. Endoscopic feature and response reproducibility in tumor assessment after neoadjuvant therapy for rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28(9):5205–23. DOI: 10.1245/s10434-021-09827-w
8. Ogura A., Chino A., Konishi T. et al. Endoscopic evaluation of clinical response after preoperative chemoradiotherapy for lower rectal cancer: the significance of endoscopic complete response. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(3):367–73. DOI: 10.1007/s00384-014-2105-6
9. Trakarnsanga A., Gönen M., Shia J. et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10):dju248. DOI: 10.1093/jnci/dju248

Вклад авторов

А.А. Салимова: сбор и обработка материала, написание текста;
Ю.П. Кувшинов: концепция и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи;
М.В. Макарова, М.Ю. Курданова, И.А. Карасев, Т.С. Давыдкина: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Salimova: data collection and processing, writing the article;
Yu.P. Kuvshinov: study concept and design, approval of the final version of the article;
M.V. Makarova, M.Yu. Kurdanova, I.A. Karasev, T.S. Davydkina: editing the article.

ORCID авторов / ORCID authors

А.А. Салимова / A.A. Salimova: <https://orcid.org/0000-0002-5614-8405>
М.В. Макарова / M.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0002-5277-7757>
М.Ю. Курданова / M.Yu. Kurdanova: <https://orcid.org/0000-0002-7039-8857>
И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>
Т.С. Давыдкина / T.S. Davydkina: <https://orcid.org/0000-0002-1787-1019>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

Funding. The studies were 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.

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.

Статья поступила: 29.12.2023. **Принята к публикации:** 05.03.2024. **Опубликована онлайн:** 01.06.2024.

Article submitted: 29.12.2023. **Accepted for publication:** 05.03.2024. **Published online:** 01.06.2024.