Тактика «сначала печень» при лечении пациентов с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени

В.А. Алиев, З.А. Дудаев, З.З. Мамедли, Д.В. Подлужный, П.А. Тихонов, П.В. Кононец
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Заурбек Алиханович Дудаев dudaevza@gmail.com

Цель исследования — оценка непосредственных результатов лечения больных метастатическим раком прямой кишки, в отношении которых была использована тактика «сначала печень».

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование проспективно набранной группы больных, пролеченных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. В исследуемую группу вошли пациенты с асимптомной первичной опухолью прямой кишки и ректосигмоидного соединения с синхронными резектабельными/погранично резектабельными метастазами в печени. Основными оцениваемыми параметрами были послеоперационные осложнения и патоморфоз опухоли. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien—Dindo, степень лечебного патоморфоза — по Dworak.

Результаты. Из 17 пациентов только 15 (88,2 %) прошли лечение в соответствии с предложенной тактикой. Главной причиной этого стало прогрессирование основного заболевания. Доля послеоперационных осложнений и летальных исходов составила 13,3 и 0 % соответственно.

Выводы. Тактика «сначала печень» безопасна и может применяться лишь в 2 случаях: в период ожидания реализации эффекта химиолучевой терапии у пациентов с первичной опухолью средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки с негативными факторами прогноза по локальному прогрессированию (глубина инвазии T4a, положительная циркулярная граница резекции, N⁺-статус) и у пациентов с погранично резектабельным множественным билобарным поражением печени.

Ключевые слова: тактика «сначала печень», синхронные метастазы в печени, резекция печени, резекция прямой кишки, прямая кишка

Для цитирования: Алиев В.А., Дудаев З.А., Мамедли З.З. и др. Тактика «сначала печень» при лечении пациентов с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):50—5.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-50-55

The liver-first approach in treatment of rectal cancer patients with synchronous liver metastases

V.A. Aliev, Z.A. Dudaev, Z.Z. Mamedli, D.V. Podluzhnyy, P.A. Tikhonov, P.V. Kononets
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate feasibility and short-term results of the liver-first approach in our center.

Materials and methods. Retrospective study of prospectively gathered group of patients who were treated in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2017 and 2019. Patients with asymptomatic primary tumor located in rectum and rectosigmoid junction with synchronous resectable/borderline resectable metastasis in liver. 22 patients were planned to undergo the liver-first approach. Post-operative morbidity and mortality (Clavien—Dindo) as well as tumor regression grading (Dworak) were evaluated.

Results. Of the 17 patients planned to undergo the liver-first strategy, the approach was completed in 15 (88,2 %) patients. The main reason for treatment failure was disease progression. Post-operative morbidity and mortality were 13,3 % and 0 %, respectively.

Conclusions. Liver-first approach is justified in two cases: during waiting period after last day of chemoradiotherapy in patients with locally advanced (invasion depth T4a, positive circumferential resection margin, N⁺ status) mid-to-low rectal cancer and in patients with multiple borderline resectable bilobar liver damage.

Key words: liver-first approach, synchronous metastases in liver, liver resection, resection of colon, rectum

For citation: Aliev V.A., Dudaev Z.A., Mamedli Z.Z. et al. The liver-first approach in treatment of rectal cancer patients with synchronous liver metastases. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(1):50—5. (In Russ.).

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости — 3-е место в мире. Одной из основных причин смерти больных КРР являются метастазы в печени [1]. По данным канцер-регистров установлено, что от 20 до 50 % больных КРР при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют метастазы в печени, причем лишь 10–15 % из них резектабельные. На сегодняшний день хирургическое удаление метастазов КРР в печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с данной патологией [2]. Современное лечение больных раком прямой и ободочной кишки с метастазами в печени базируется на внедрении новейших лекарственных препаратов, использовании современных лучевых установок и прогрессе хирургических технологий и подразумевает всесторонний анализ особенностей заболевания и выбор тактики лечения с участием мультидисциплинарной команды специалистов. При проведении комплексного лечения и выполнении радикальных операций возможно добиться улучшения отдаленных результатов: установлено, что при данном подходе 5-летняя выживаемость может достигать 60 %, 10-летняя — 24–25 % [3], а в некоторых случаях 10-летняя выживаемость достигает 69 % [4]. Актуальными являются 3 принципиально разных подхода в лечении больных КРР с синхронными метастазами в печени:

- 1) «классический», или отсроченный, когда удаляют первичную опухоль, после чего выполняют резекцию печени;
- 2) симультанные операции;
- 3) тактика «сначала печень», где последовательность операций противоположна таковой при «классическом» подходе [5–7].

Следует отметить, что все 3 подхода включают различные вариации назначения неоадьювантной, периоперационной и адьювантной химиотерапии в зависимости от локализации первичной опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов, резектабельности печени, мутационного статуса, возраста пациента [8].

Цель настоящего исследования — оценка целесообразности и непосредственных результатов лечения пациентов с метастатическим КРР, которым на 1-м этапе хирургического лечения была выполнена резекция печени.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование проспективно набранной группы пациентов с метастатическим КРР, пролеченных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. Критериями включения в исследуемую группу являлись синхронные резектабельные/погранично резектабельные метастазы в печени, первичный очаг

в прямой кишке или ректосигмоидном соединении, асимптомная первичная опухоль. Критериями исключения выступали невозможность выполнения радикальной операции на печени после проведенного неоадьювантного лечения, метастазы в других органах и тканях помимо печени. Всем пациентам проводились многокомпонентные схемы химиотерапии, также 4 (26,6 %) пациента получили химиолучевую терапию. Выбор терапии (3-компонентная или 2-компонентная) был обусловлен общим состоянием пациента в соответствии со шкалами Карновского и ECOG–WHO. Исключали пациентов с оценкой состояния более 2 баллов по шкале ECOG–WHO и менее 70 % по шкале Карновского. После проведенного предоперационного лечения всех пациентов комплексно обследовали в динамике с применением современных методов визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), оценивали их функциональный статус на предмет переносимости оперативного вмешательства и анестезиологического пособия. Первым этапом выполняли операцию на печени, после которой, через 4 нед, — резекцию прямой кишки.

Операции проводили с соблюдением всех принципов онкологического радикализма (зональность и футлярность при мобилизации, высокая перевязка сосудов, лимфодиссекция). Эти операции носили сфинктеросохраняющую направленность, целью которой является обеспечение качества жизни и социальной адаптации пациента в обществе. Это еще раз подчеркивает необходимость разделения операций на 2 этапа [9–11].

Основными оцениваемыми параметрами были послеоперационные осложнения и патоморфоз опухоли. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo, степень лечебного патоморфоза — по Dworak.

Результаты

Из 17 пациентов только 15 (88,2 %) прошли лечение в соответствии с предложенной тактикой. Главной причиной этого стало прогрессирование основного заболевания. Из 15 пациентов, включенных в исследование, опухоль в прямой кишке локализовалась у 11 (73 %) больных, в ректосигмоидном соединении — у 4 (27 %). Характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в основном преобладали пациенты (87 %) с местно-распространенным характером роста первичной опухоли с глубиной инвазии T4a, также зафиксирована высокая частота билобарного поражения печени (93 % случаев). У 4 (36,5 %) пациентов из 11 первичная опухоль локализовалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки, у 4 (36,5 %) — в среднеампулярном, у 3 (27 %) — в нижнеампулярном, у остальных первичная опухоль распространялась в ректосигмоидном отделе толстой кишки. Все пациенты имели морфологическое подтверждение диагноза:

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Показатель Parameter	Значение Value
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%)	11 (73)
Возраст (медиана, мин.—макс.), лет Age (median, min.—max.), years	52 (35–68)
Индекс массы тела (медиана, мин.—макс.) Body mass index (median, min.—max.)	28 (19–37)
Количество опухолевых образований в печени (медиана, мин.—макс.) Number of tumors in the liver (median, min.—max.)	6 (3–9)
Размер наибольшей опухоли в печени (медиана, мин.—макс.), мм Size of the largest tumor in the liver (median, min.—max.), mm	33 (20–46)
Монолобарное поражение печени, <i>n</i> (%) Monolobar hepatic lesions, <i>n</i> (%)	1 (7)
Билобарное поражение печени, <i>n</i> (%) Bilobar hepatic lesions, <i>n</i> (%)	14 (93)
Первичная опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки, <i>n</i> (%) Primary tumor of the rectosigmoid colon, <i>n</i> (%)	4 (27)
Первичная опухоль прямой кишки, <i>n</i> (%) Primary rectal tumor, <i>n</i> (%)	11 (73)
Опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки, <i>n</i> (%) Upper rectal tumor, <i>n</i> (%)	4 (27)
Опухоль среднеампулярного отдела прямой кишки, <i>n</i> (%) Middle rectal tumor, <i>n</i> (%)	4 (27 %)
Опухоль нижнеампулярного отдела прямой кишки, <i>n</i> (%) Lower rectal tumor, <i>n</i> (%)	3 (19)
Глубина инвазии первичной опухоли (Т4а), <i>n</i> (%) Depth of primary tumor invasion (T4a), <i>n</i> (%)	13 (87)
Глубина инвазии первичной опухоли (Т3), <i>n</i> (%) Depth of primary tumor invasion (T3), <i>n</i> (%)	2 (13)

аденокарцинома толстокишечного типа. В нашей клинике созданы центры компетенции, куда включены ведущие эксперты в области химиотерапии, лучевых и хирургических методов лечения. Нами проводились мультидисциплинарные консилиумы, и все решения по поводу тактики лечения этих больных были согласованы с центром компетенции, и только пациенты с бессимптомной первичной опухолью и резектабельными/потенциально резектабельными метастазами в печени были включены в данное исследование. Все пациенты на 1-м этапе, после проведения консилиума, получали различные варианты неoadъювантной полихимиотерапии. В табл. 2 представлены данные больных в зависимости от примененных схем химиотерапевтического лечения (триплет или дуплет).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от схемы химиотерапевтического лечения

Table 2. Patient distribution according to the scheme of chemotherapy

Схема химиотерапевтического лечения Scheme of chemotherapy	<i>n</i> (%)
FOLFOX6	6 (40,0)
CAPOX	5 (33,3)
FOLFOXIRI	4 (26,6)

Неoadъювантная полихимиотерапия с использованием 2 препаратов назначалась у 11 (73 %) пациентов с исходно резектабельными метастазами. У 4 (27 %) пациентов использовалась 3-компонентная схема неoadъювантной химиотерапии, 4 (26,6 %) пациентам с локализацией первичной опухоли в средне- и нижнеампулярном отделе прямой кишки проводилась химиолучевая терапия. Из них у 1 пациента были 2 очага в правой доле печени, еще у 1 больного имелись 2 субкапсулярных очага в правой доле и 1 очаг в левой доле печени; в обоих случаях выполнить радикальный объем вмешательства на печени не вызывало затруднений, поэтому оба пациента получили курс пролонгированной дистанционной лучевой терапии (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 54 Гр) в сочетании с приемом капецитабина. В сроки реализации эффекта химиолучевого лечения и стихания лучевых реакций в малом тазу им была выполнена операция на печени с последующим проведением 2 курсов периоперационной химиотерапии по схеме CAPOX, а через 12 нед после окончания химиолучевой терапии — операция на прямой кишке. Еще 2 пациента с негативными факторами прогноза по локальному прогрессированию получили курс короткой лучевой терапии (разовая очаговая доза 5 Гр, суммарная очаговая доза 25 Гр), так как опухоли в печени у них носили погранично резектабельный характер, и риск прогрессирования метастатической болезни являлся определяющим фактором при выборе тактики лечения.

В табл. 3 представлены данные об объемах и количестве оперативных вмешательств.

Как видно из табл. 3, у 10 (66,6 %) больных выполнены расширенные анатомические оперативные вмешательства на печени, 7 из которых в объеме правосторонней гемигепатэктомии с резекцией левой доли и 3 — в объеме левосторонней гемигепатэктомии с резекцией правой доли. У 1 пациента выполнена операция в объеме правосторонней гемигепатэктомии, у остальных проведены мульти сегментарные резекции. Все операции на первичном очаге сопровождались удалением большей части прямой кишки с парциальной либо тотальной мезоректумэктомией и вскрытием тазовой брюшины.

Нами были проанализированы количество и тяжесть хирургических осложнений по классификации Clavien—Dindo (табл. 4).

Таблица 3. Количество и виды оперативных вмешательств, выполненных на печени и толстой кишке

Table 3. Number and types of liver and colonic surgeries

Операции на печени Liver surgery	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Операции на толстой кишке Colonic surgery	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией левой доли печени Right hemihepatectomy with resection of the left hepatic lobe	7 (46,6)	Передняя резекция прямой кишки Anterior rectal resection	10 (66,6)
Атипичная резекция 2 или более сегментов печени Atypical resection of 2 or more liver segments	4 (26,6)	Низкая резекция прямой кишки Lower rectal resection	4 (26,6)
Левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией правой доли печени Left hemihepatectomy with resection of the right hepatic lobe	3 (20,0)	Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal rectal resection	1 (6,6)
Правосторонняя гемигепатэктомия Right hemihepatectomy	1 (6,6)	Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal rectal extirpation	0

Таблица 4. Количество и степень тяжести периоперационных осложнений

Table 4. Number and severity of perioperative complications

Степень тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo Severity of complications according Clavien–Dindo grade	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
I	0
II	2 (13,3)
IIIa	0
IIIb	0
IVa	0
IVb	0
V	0

Как видно из табл. 4, не наблюдалось тяжелых послеоперационных осложнений, которые привели бы к повторным хирургическим вмешательствам. Не зарегистрирована и послеоперационная летальность.

После выполнения хирургических вмешательств в радикальном объеме (R0) мы изучили степень повреждения опухолевой ткани вследствие комплексного лечения в первичной опухоли и в отдаленных метастазах в печени (см. рисунок). Как видно из рисунка, в первичной опухоли ни у одного из пациентов нами не было получено подтверждения полного патоморфологического ответа, и лишь в 13 % случаев выявлена III степень лечебного патоморфоза. При изучении лечебного патоморфоза метастазов в печени нами зарегистрирован полный ответ на лечение у 15 % пациентов и у 26 % – III степень лечебного патоморфоза.

Степень лечебного патоморфоза первичной опухоли (а) и метастазов в печени (б) по Dworak

Grade of therapeutic pathomorphosis of the primary tumor (a) and liver metastases (b) according to the Dworak grading system

Обсуждение

Данное исследование показывает результаты лечения пациентов в соответствии с тактикой «сначала печень» в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. Оно является одним из первых исследований в России, приводящих подробный клинический анализ использования данной тактики в лечении метастатического КРР. Однако у данного исследования есть и слабые стороны, о которых стоит упомянуть: это ретроспективный анализ тщательно отобранных пациентов в пределах одного научного учреждения. У части пациентов

отмечено прогрессирование заболевания до удаления метастазов в печени на фоне проводимого химиотерапевтического лечения, вследствие чего они были исключены из анализа, что также могло повлиять на полученные результаты.

Руководствуясь теорией о том, что самой частой причиной смерти у пациентов с метастазами КРР в печени являются именно печеночные очаги, а не первичная опухоль, G. Mentha и соавт. [8] обосновывают тактику «сначала печень» с проведением неoadъювантной химиотерапии, сопровождающейся последующей резекцией печени и уже 2-м этапом — удалением первичного очага. Правильнее было бы назвать данную тактику «сначала химиотерапия», ведь именно с нее начинается лечение по данной схеме, и лекарственная терапия в данном случае позволяет сделать ранее нерезектабельную опухоль в печени подходящей для применения оперативного пособия [12, 13]. Кроме того, в результате такого подхода, возможно, уменьшится и первичный очаг, что позволит впоследствии сохранить у пациента как можно больше прямой кишки, при этом соблюдая все принципы радикальности онкологического вмешательства без выполнения калечащих операций, связанных с резекцией или удалением прямой кишки [14, 15].

Выводы

Суммируя результаты исследования и накопленный мировой (опубликованный) опыт лечения пациентов с синхронными метастазами КРР в печени, коллектив авторов приходит к выводу о том, что существует 2 главных основания для выбора тактики «сначала печень»: у пациентов с первичной опухолью средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки с негативными факторами прогноза по локальному прогрессированию (глубина инвазии Т4а, положительная циркулярная граница резекции, N⁺-статус) в период ожидания реализации эффекта химиолучевой терапии [16] и у пациентов с множественным билобарным поражением печени [11, 14]. Использование предоперационной химиотерапии позволит снизить гематогенную диссеминацию, а в некоторых случаях — перевести метастазы в печени в резектабельное состояние [8]. Недостаток данного исследования заключается в том, что оно не рандомизированное и не многоцентровое. Но даже с учетом всех минусов наш опыт показывает, что тактика «сначала печень» имеет свои преимущества по сравнению с «классическим» подходом и является хорошей альтернативой для определенной группы пациентов. Тщательный подбор кандидатов остается важнейшим аспектом при выборе данной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Manfredi S., Lepage C., Hatem C. et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254–9. DOI: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
- Abdalla E.K., Ribero D., Pawlik T.M. et al. Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival. *J Gastrointest Surg* 2007;11(1):66–72.
- Nikfarjam M., Shereef S., Kimchi E.T. et al. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1860–7. DOI: 10.1245/s10434-008-0225-3.
- Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В. и др. Хирургическое и комбинированное лечение больных с поражением печени и регионарных лимфатических узлов метастазами колоректального рака. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2010;(7):49–54. [Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaydak I.V. et al. Surgical and combination treatment of patients with liver and regional lymph node metastases from colorectal cancer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* = *Surgery. N.I. Pirogov Journal* 2010;(7):49–54. (In Russ.)].
- Goyer P., Karoui M., Vigano L. et al. Single-center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(1):47–55. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.003.
- Jegatheeswaran S., Mason J.M., Hancock H.C., Siriwardena A.K. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg* 2013;148:385–91.
- Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Мамедли З.З. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. *Онкологическая колопроктология* 2018;8(4):47–59. [Aliiev V.A., Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z. et al. Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases. *Onkologicheskaya Koloproktologiya* = *Colorectal Oncology* 2018;8(4):47–59. (In Russ.)].
- Mentha G., Majno P.E., Andres A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;94(3):872–8. DOI: 10.1002/bjs.5803.
- Lam V.W., Laurence J.M., Pang T. et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014;16(2):101–8. DOI: 10.1111/hpb.12083.
- Verhoef C., van der Pool A.E., Nuytens J.J. et al. The liver-first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009;52(1):23–30. DOI: 10.1007/DCR.0b013e318197939a.
- Brouquet A., Mortenson M.M., Vauthey J.N. et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 2010;210(6):934–41. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.039.
- De Rosa A., Gomez D., Hossaini S. et al. Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach. *J Surg Oncol* 2013;108(7):444–9. DOI: 10.1002/jso.23429.
- De Haas R.J., Adam R., Wicherts D.A. et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010;97(8):1279–89. DOI: 10.1002/bjs.7106.

14. De Jong M.C., van Dam R.M., Maas M. et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011;13(10):745–52. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00372.x.
15. Valdimarsson V.T., Syk I., Lindell G. et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. *HPB (Oxford)* 2018;20(5):441–7. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.11.004.
16. Nierop P.M.H., Verseveld M., Galjart B. et al. The liver-first approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(4):591–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.12.007.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Дудаев / Z.A. Dudaev: <https://orcid.org/0000-0002-2826-6658>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. 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.