

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-25-30



Тактика химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки стадии N3

С.Б. Алиева¹, И.А. Задеренко¹, Т.Н. Борисова¹, Р.Р. Каледин¹, А.О. Секретная², А.В. Хромушина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Севил Багатуровна Алиева drsevil@mail.ru

В 1996–2015 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России проведено лечение 53 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки III–IV стадии с поражением лимфатических узлов, классифицируемым как стадия N3. В зависимости от методики лечения пациенты были распределены на 2 группы: одновременной ($n = 26$) и индукционной ($n = 27$) химиолучевой терапии. Одновременная химиолучевая терапия (1-й вариант) включала: цисплатин в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 нед, карбоплатин (1,5 АУС) еженедельно или цисплатин 100 мг/м² и 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждые 24 ч в режиме непрерывной инфузии в течение 96 ч. Индукционная химиолучевая терапия (2-й вариант) проводилась в 2 режимах: ТРФ (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) или ПФ (цисплатин, 5-фторурацил) с последующей одновременной химиолучевой терапией на фоне еженедельного введения карбоплатина (1,5 АУС). Лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе по 2 Гр ежедневно до суммарной очаговой дозы 68–70 Гр на первичный очаг, 66 Гр – на пораженные лимфатические узлы, 50 Гр – на регионарные зоны низкого риска. По результатам нашего ретроспективного исследования, 3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта химиолучевой терапии составили 37 и 32 % при 1-м варианте, 62 и 56 % – при 2-м варианте соответственно. Таким образом, перспективным вариантом химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки является индукционная химиолучевая терапия.

Ключевые слова: рак глотки, химиолучевая терапия, регионарные метастазы

Для цитирования: Алиева С.Б., Задеренко И.А., Борисова Т.Н. и др. Тактика химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки с метастазами в регионарные лимфатические узлы стадии N3. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):25–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-25-30.

Tactics of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx with index of metastatic regional lymph nodes stage N3

S.B. Alieva¹, I.A. Zaderenko¹, T.N. Borisova¹, R.R. Kaledin¹, A.O. Sekretnaya², A.V. Khromushina²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

Contacts: Sevil Bagaturovna Aliyeva drsevil@mail.ru

During 1996–2015 years, 53 patients with stage locally-advanced squamous cell carcinoma of the pharynx with stage N3 were treated in N.N. Blokhin National Research Center of Oncology. Depending on the treatment method, patients were divided into 2 groups: concurrent ($n = 26$) and induction ($n = 27$) chemoradiotherapy. Concurrent chemoradiotherapy (option 1) was given using: cisplatin 100 mg/m² – every 3 weeks, or carboplatin 1.5 AUC weekly, or cisplatin 100 mg/m² with 5-fluorouracil 1000 mg/m² every 24 hours, in continuous infusion for 96 hours (PF). Induction chemotherapy (option 2) was performed in 2 modes: TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) or PF (cisplatin, 5-fluorouracil). Radiation therapy was performed on a linear accelerator for 2 Gy daily up to SD 68–70 Gy for the primary tumor and 66 Gy for the affected lymph nodes. According to the results of our retrospective study, the 3 year overall and relapse-free survival rate depending on the chemoradiotherapy option was 37 and 32 % (option 1), 62 and 56 % (option 2).

A promising option for chemoradiotherapy of locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx is induction chemoradiotherapy.

Key word: pharyngeal cancer, chemoradiotherapy, regional metastasis

For citation: Alieva S.B., Zaderenko I.A., Borisova T.N. et al. Tactics of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx with metastases to regional lymph nodes stage N3. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(2):25–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-25-30.

Введение

В клинической практике со второй половины 60-х годов прошлого столетия при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи используется комплексное лечение: лучевая и лекарственная терапия [1]. На сегодняшний день одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) — это стандарт лечения этого заболевания [2]. Важным исследованием по проблеме консервативного лечения рака головы и шеи является работа J.P. Pignon и соавт., опубликованная в 2006 г. Авторы проанализировали данные 93 рандомизированных исследований, опубликованных в течение 1994–2000 гг. Сравнение результатов лечения продемонстрировало улучшение показателей общей выживаемости на 6,5 % при использовании одновременной ХЛТ по сравнению с применением лучевой терапии в самостоятельном варианте [3]. Индукционная же химиотерапия, согласно данным многочисленных рандомизированных исследований, снижает частоту отдаленного метастазирования почти в 2 раза, но статистически достоверно не улучшает отдаленные результаты лечения [4–6].

Появление в последнее десятилетие новой эффективной схемы индукционной химиотерапии с добавлением таксанов (доцетаксел + cisплатин + 5-фторурацил (ТРФ)) позволило улучшить непосредственный эффект, показатели общей выживаемости и снизить риск отдаленного метастазирования по сравнению со схемой PF [7–9]. Однако результаты лечения плоскоклеточного рака головы и шеи остаются неудовлетворительными. Особенно это касается пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) размером 6 см (поражение стадии N3). При применении лучевой терапии в самостоятельном варианте показатель частоты локорегионарных рецидивов у этих больных составляет 88 %. Более чем у 40 % пациентов выявляются отдаленные метастазы, а 2-летняя безрецидивная выживаемость достигает всего 29 % [10]. До сих пор не выработана эффективная тактика лечения больных плоскоклеточным раком глотки с поражением регионарных узлов (стадия N3) и объективно не оценены отдаленные результаты лечения. Это связано с тем, что данные пациенты с опухолями области головы и шеи, составляющие 10–20 % участников рандомизированных исследований, оценивались в общей когорте больных с заболеванием стадии N1–2. Опираясь на опыт применения различных режимов ХЛТ в ле-

чении местно-распространенного рака глотки, мы провели сравнительную оценку результатов лечения больных раком рото- и гортаноглотки стадии N3, получавших одновременную и индукционную ХЛТ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 360 больных с первичным гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком ротоглотки и гортаноглотки (стадия III–IV, M0), получавшие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с сентября 1996 по июнь 2015 г. Стадирование заболевания проводилось в соответствии с классификацией злокачественных опухолей Tumors, Nodus and Metastasis 8-го пересмотра. У 53 пациентов регионарный статус поражения ЛУ соответствовал стадии N3 (метастазы в ЛУ шеи размером 6 см). Мы проанализировали данные историй болезни, клинического, эндоскопического, ультразвукового, патоморфологического, компьютерного и/или магнитно-резонансного томографического исследований (табл. 1).

В исследовании участвовали 44 (83 %) мужчины и 9 (17 %) женщин в возрасте от 30 до 78 лет, причем большинство пациентов были в возрастной группе 56–64 лет (83 %). Первоначально опухоль локализовалась в ротоглотке у 28 (53 %) больных, в гортаноглотке — у 25 (47 %) больных.

У всех пациентов были местно-распространенные опухоли (плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки): у 18 (34 %) — стадии T1–2, у 35 (66 %) — стадии T2–3. Билатеральное поражение регионарных ЛУ выявлено в 16 (30 %) случаях. У 17 (33 %) пациентов диаметр пораженных ЛУ был более 7 см. Клиническое состояние пациентов по шкале Карновского: у 15 больных — 100 %, у 22 — 90 %, у 14 — 80 %, у 2 — 70 %.

В зависимости от варианта лечения больные были распределены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 26$) получали одновременную ХЛТ, 2-й группы ($n = 27$) — индукционную ХЛТ.

Одновременная ХЛТ (1-й вариант лечения) проводилась в 3 режимах: cisплатин в дозе 100 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 нед (у 42 % больных); карбоплатин еженедельно в дозе 1,5 АUC в течение всего курса лучевой терапии (у 11 % пациентов); cisплатин 100 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждые 24 ч, непрерывная инфузия в течение 96 ч в 1–4-й дни (у 47 % больных).

Таблица 1. Общая характеристика больных плоскоклеточным раком ротоглотки и гортаноглотки (стадия III–IV, M0)

Table 1. General characteristics of patients with squamous cell carcinoma and larynx (stage III–IV, M0)

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		
	Одновременная химиолучевая терапия (1-й вариант) (n = 26) Concurrent chemoradiotherapy (option 1) (n = 26)	Индукционная химиолучевая терапия (2-й вариант) (n = 27) Induction chemoradiotherapy (option 2) (n = 27)	Всего (n = 53) Total (n = 53)
Пол: Sex:			
мужчины male	24 (92,0)	20 (74,0)	44 (83,0)
женщины female	2 (8,0)	7 (6,0)	9 (17,0)
Курение: Smoking:			
курящие smokers	21 (81,0)	19 (70,0)	40 (75,0)
некурящие non-smokers	5 (19,0)	8 (30,0)	13 (25,0)
Статус по шкале Карновского, % Status according to scale Karnovsky, %:			
70	1 (3,8)	1 (3,7)	2 (3,7)
80	9 (17,0)	5 (18,5)	14 (26,4)
90	3 (50,0)	9 (33,0)	22 (41,5)
100	3 (11,5)	12 (44,0)	15 (28,3)
Исходная локализация опухоли: Initial localization of the tumor:			
ротоглотка oropharynx	13 (50,0)	15 (55,0)	28 (53,0)
гортаноглотка laryngopharynx	13 (50,0)	12 (45,0)	25 (47,0)
Стадия: Stage:			
T1–T2	8 (31,0)	10 (37,0)	18 (34,0)
T3–T4	18 (69,0)	17 (63,0)	35 (66,0)
Метастазы в регионарные лимфатические узлы: Metastases to regional lymph nodes:			
7 см 7 cm	20 (77,0)	16 (59,0)	36 (67,0)
>7 см >7 cm	6 (23,0)	11 (41,0)	17 (33,0)
Вид поражения: Type of lesion:			
одностороннее unilateral lesion	19 (73,0)	18 (66,0)	37 (70,0)
двустороннее bilateral lesion	7 (27,0)	9 (33,0)	16 (30,0)
Степень дифференцировки: Degree of differentiation:			
высокодифференцированная highly differentiated	14 (54,0)	11 (41,0)	25 (47,0)
низкодифференцированная low differentiated	12 (46,0)	16 (59,0)	28 (52,0)

Таблица 2. Непосредственные и отдаленные результаты вариантов химиолучевой терапии больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки стадии N3

Table 2. Immediate and long-term results of variants of chemoradiotherapy in patients with locally advanced pharyngeal squamous cell carcinoma in stage N3

Показатель эффективности лечения Treatment effectiveness indicator	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		
	Одновременная химиолучевая терапия (1-й вариант) (n = 26) Concurrent chemoradiotherapy (option 1) (n = 26)	Индукционная химиолучевая терапия (2-й вариант) (n = 27) Induction chemoradiotherapy (option 2) (n = 27)	Всего (n = 53) Total (n = 53)
Локальный рецидив Local relapse	3 (11,5)	2 (7,4)	5 (9,4)
Регионарный рецидив Regional relapse	4 (15,0)	3 (11,0)	7 (13,0)
Локорегионарные рецидивы Locoregional relapses	3 (11,5)	5 (18,5)	8 (15,0)
Общее количество рецидивов Total number of relapses	10 (38,0)	10 (37,0)	20 (37,0)
Отдаленные метастазы Distant metastases	9 (34,6)	5 (18,5)	14 (26,4)
Вторые опухоли Second tumors	1 (3,8)	2 (7,4)	3 (5,6)
Трехлетняя безрецидивная рецидивная выживаемость Three-year relapse-free relapse survival	8 (32,0)	15 (56,0)	23 (43,4)
Общая 3-летняя выживаемость Overall 3-year survival rate	37 ± 11,7 %	62 ± 9,5 %	49,5 ± 3 %

Второй вариант лечения включал 2–3 курса индукционной химиотерапии с последующей одновременной ХЛТ: карбоплатин (1,5 АУС) еженедельно. В ходе индукционной химиотерапии использовали доцетаксел 75 мг/м² и цисплатин в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждые 24 ч, непрерывную инфузию в течение 96 ч в 1–4-й дни (ТРФ) (у 44 % больных) и цисплатин 100 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждые 24 ч, непрерывную инфузию в течение 96 ч в 1–4-й дни (РФ) (у 56 % пациентов).

Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях с энергией 5–15 МэВ в режиме расщепленного или непрерывного курса по 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 68–72 Гр на опухоль и 50–60 Гр на зоны среднего и низкого риска. У всех больных ЛУ шеи облучались с 2 сторон. До 2000 г. применялась конвенциональная 2D-лучевая терапия. С 2001 г. всем больным проводилось конформное облучение с использованием методики IMRT (intensity modulated radiation therapy).

Спустя 2–25 мес после окончания ХЛТ 15 больным выполнены спасительные операции: 12 пациентам – по поводу остаточной опухоли, 2 – по поводу рецидивной опухоли в зоне первичного новообразования и регионарных ЛУ и 1 – по поводу рецидива

опухоли в регионарные ЛУ. Спасительные операции в 1-й группе проведены 7 больным, во 2-й группе – 8 больным. Двум пациентам с рецидивами в области первичной опухоли выполнена резекция корня языка, боковой стенки глотки, 14 пациентам с остаточными опухолями в области шеи – операция Крайла и 2 – фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи. Послеоперационный период характеризовался гладким течением: заживление раны происходило первичным натяжением, летальных исходов не было.

Критериями оценки эффективности ХЛТ служили частота и выраженность посттерапевтических реакций и осложнений, показатели объективного клинического эффекта, безрецидивной и общей 5-летней выживаемости, частота рецидивирования и отдаленного метастазирования. Отдаленные результаты лечения рассчитаны по методике Каплана–Майера.

Результаты

Больные относительно удовлетворительно перенесли варианты ХЛТ. Лечение всех 53 пациентов было завершено в соответствии с принятым планом. Показатели эффективности ХЛТ по итогам исследования представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 3, рецидивы заболевания выявлены у 20 пациентов: у 5 (9,4 %) – локального,

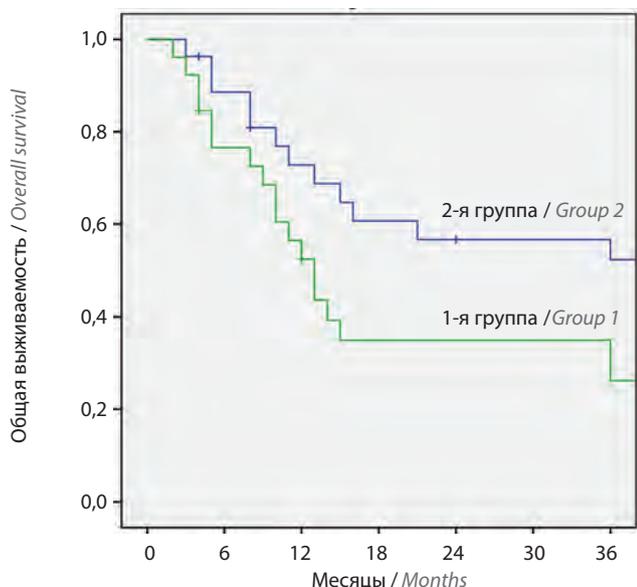


Рис. 1. Показатели общей 3-летней выживаемости при химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки с поражением регионарных лимфатических узлов стадии N3

Fig. 1. Overall 3-year survival rates for chemoradiotherapy in patients with locally advanced pharyngeal squamous cell carcinoma with regional lymph node lesions of stage N3

у 7 (13 %) – регионарного и у 8 (15 %) – локорегионарного характера. В 2 группах пациентов эти показатели оказались равными: 38 % (1-й вариант лечения) и 37 % (2-й вариант лечения). Отдаленные метастазы выявлены у 14 (26,4 %) человек из 53 больных: у 9 (34,6 %) – из 1-й группы и у 5 (18,5 %) – из 2-й группы. Показатели частоты отдаленного метастазирования были значительно ниже в группе индукционной ХЛТ. Показатели локорегионарного контроля были сопоставимы в обеих группах. Вторые опухоли выявлены у 3 больных: у 1 пациента из 1-й группы и у 2 – из 2-й группы.

У 26 пациентов, получавших одновременную ХЛТ, медиана 3-летней общей выживаемости составила 37 %, а у пациентов, получавших индукционную ХЛТ, – 62 % ($p = 0,1$). В 1-й группе показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 32 %, а во 2-й – 56 % ($p = 0,074$) (рис. 1, 2).

Мы также проанализировали показатели 3-летней выживаемости пациентов, которым были выполнены спасительные операции и ХЛТ в самостоятельном варианте (рис. 3). Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты, получавшие только ХЛТ ($n = 28$), во 2-ю – пациенты, которым проведено дополнительное хирургическое лечение после окончания ХЛТ по поводу остаточных и/или рецидивных опухолей ($n = 15$). Показатели 3-летней выживаемости больных, получавших только ХЛТ, составили $36,6 \pm 7,6$ %, а больных, которым выполнены спасительные хирургические операции – $58,6 \pm 19$ % ($p = 0,408$) (т.е. на 22 % выше).

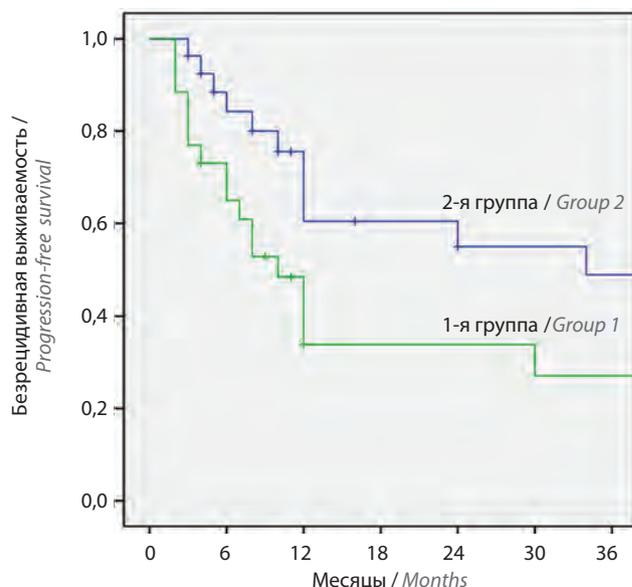


Рис. 2. Показатели безрецидивной 3-летней выживаемости при химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки с поражением регионарных лимфатических узлов стадии N3

Fig. 2. Relapse-free 3-year survival rates in patients with locally advanced pharyngeal squamous cell carcinoma with regional lymph nodes of stage N3

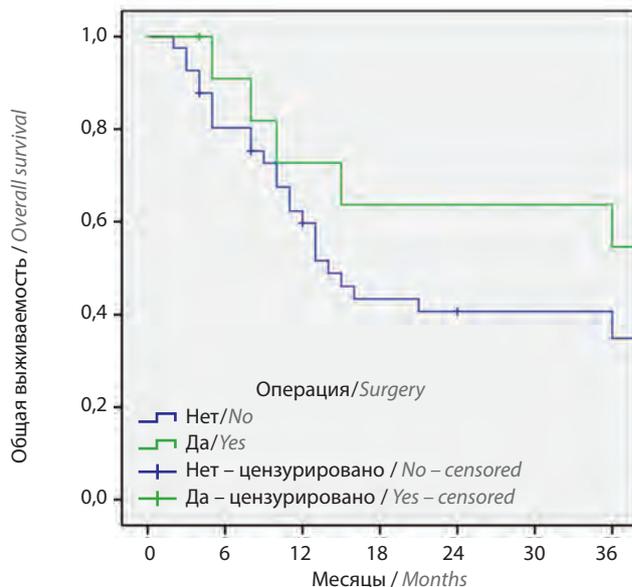


Рис. 3. Показатели 3-летней выживаемости больных, которым проведены спасительные операции и химиолучевой терапии в самостоятельном варианте

Fig. 3. Indicators of 3-year survival of patients who underwent life-saving operations and chemoradiotherapy in an independent version

Заключение

Таким образом, как видно из приведенных данных, по всем основным клиническим параметрам лучшие результаты за счет снижения частоты отдаленного метастазирования (почти в 2 раза) дает индукционная ХЛТ. Добавление хирургического этапа улучшает результаты

терапии на 22 %. В качестве ограничений данного исследования выступают ретроспективный характер, небольшое количество пациентов, различные технологии проведения лучевой терапии и режимов химиотерапии, а также отсутствие определения статуса вируса папилломы человека, что на сегодняшний день является важнейшим прогностическим фактором при раке ротоглотки. В то же время наше исследование уникально, поскольку в нем оцениваются результаты лечения пациентов с поражением регионарных ЛУ (стадия N3). Несмотря на использование различных технологий лучевой терапии и системных методов лечения 3-летней

общая выживаемость этих больных составила 62 %, что сопоставимо с результатами рандомизированных исследований с применением ХЛТ у пациентов с поражением регионарных ЛУ (стадия N2). Основной причиной этого являются высокие показатели частоты отдаленного метастазирования при относительно невысоких показателях локорегионарного рецидивирования. Проведение клинических исследований с выделением пациентов с индексом регионарного метастазирования в отдельную группу поможет оценить эффективность индукционной химиотерапии у пациентов с высоким риском отдаленного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685–90. DOI: 10.1056/NEJM199106133242402.
2. Tao Y., Daly-Schweitzer N., Lusinchi A., Bourhis J. Advances in radiotherapy of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 2010;22(3):194–9. DOI: 10.1097/cco.0b013e3283388906.
3. Pignon J.P., le Maitre A., Maillard E. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/J.RADONC.2009.04.014.
4. Pignon J., Bourhis J., Domenge C. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. MACH-NC collaborative group. *Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet* 2000;355(9108):949–55.
5. Squamous cell head and neck cancer. Ed. by D.J. Adelstein. Humana Press Int., 2005. Pp. 358.
6. Harari P.M., Cleary J.F., Hartig G.K. Evolving patterns of practice regarding the use of chemoradiation for advanced head and neck cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:226a.
7. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
8. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
9. Blanchard P., Bourhis J., Lacas B. et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2854–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7802.
10. Ballonoff A., Raben D., Rusthoven K.E. et al. Outcomes of patients with n3 neck nodes treated with chemoradiation. *Laryngoscope* 2008;118(6):995–8. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31816a7120.

Вклад авторов

С.Б. Алиева: написание текста статьи;
И.А. Задеренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
Т.Н. Борисова, А.О. Секретная: обзор публикаций по теме статьи;
Р.Р. Каледин, А.В. Хромушина: получение данных для анализа.

Authors' contribution

S.B. Aliyeva: article writing;
I.A. Zaderenko: developed the study design, collected the data for analysis;
T.N. Borisova, A.O. Sekretnaya: reviewed publication related to the study;
R.R. Kaledin, A.V. Khromushina: collected the data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Алиева / S.B. Aliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
Т.Н. Борисова / T.N. Borisova: <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>
Р.Р. Каледин / R.R. Kaledin: <https://orcid.org/0000-0001-8983-4500>
А.О. Секретная / A.O. Sekretnaya: <https://orcid.org/0000-0002-7634-1384>
А.В. Хромушина / A.V. Khromushina: <https://orcid.org/0000-0003-1673-7261>

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. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 27.05.2021. **Принята к публикации:** 21.06.2021.

Article submitted: 27.05.2021. **Accepted for publication:** 21.06.2021.