

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62



Первично-множественные злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки

М.А. Кропотов¹, Л.П. Яковлева², Л.Г. Жукова², Г.О. Агабекян³, А.В. Ходос², Д.А. Сафаров¹, П.А. Гавришчук², М.С. Тигров², А.С. Вялов²

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

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

Введение. Вероятность развития первично-множественных опухолей у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных опухолей головы и шеи, составляет, по разным источникам, от 5,6 до 35,9 %. При этом возможности лечения резко ограничиваются как послеоперационными изменениями анатомии, так и последствиями проведенной лучевой терапии, в связи с чем вторая опухоль зачастую является причиной смерти таких больных.

Цель исследования – выявление эпидемиологических особенностей развития синхронных и метасинхронных первично-множественных опухолей в области головы и шеи.

Материалы и методы. Проанализированы данные 103 пациентов с первично-множественными опухолями, получавших лечение по поводу опухолей головы и шеи в период с 1991 по 2020 г. на клинической базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России и Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Результаты. В ходе исследования определены типичные локализации метасинхронных опухолей у пациентов, первично получавших лечение по поводу злокачественных новообразований головы и шеи, проанализированы сроки возникновения первично-множественных опухолей, методы их лечения и показатели выживаемости.

Заключение. В связи с высоким риском возникновения первично-множественных опухолей у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований головы и шеи в сроки, превышающие 5 лет, целесообразно продолжать их динамическое наблюдение в течение всей жизни. С учетом типичных локализаций метасинхронных опухолей в комплекс обследований при динамическом наблюдении следует включать инструментальные методы, такие как панэндоскопия. При хирургическом лечении необходимо использовать весь спектр малоинвазивных вмешательств, в том числе CO₂-лазерную хирургию и трансоральные робот-ассистированные вмешательства.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, опухоли головы и шеи, первично-множественные опухоли, реконструктивная хирургия, CO₂-лазерная хирургия, трансоральная хирургия

Для цитирования: Кропотов М.А., Яковлева Л.П., Жукова Л.Г. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):55–62. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62

Multiple primary malignant neoplasms of the mouth and oropharynx

M.A. Kropotov¹, L.P. Yakovleva², L.G. Zhukova², G.O. Agabekyan³, A.V. Khodos², D.A. Safarov¹, P.A. Gavrishchuk², M.S. Tigrov², A.S. Vyalov²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Mikhail Alekseevich Kropotov drkropotov@mail.ru

Introduction. Probability of development of multiple primary tumors in patients who received treatment due to head and neck cancers varies between 5.6 and 35.9 % per different sources. Moreover, treatment capabilities are severely limited by postoperative anatomical changes and previous radiation therapy, and the second tumor frequently causes death in these patients.

The study objective is to identify the epidemiological features of the development of synchronous and metachronous primary multiple tumors in the head and neck.

Materials and methods. The article analyzes data on 103 patients with multiple primary tumors who received treatment due to tumors of the head and neck between 1991 and 2020 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Results. During the study, typical locations of metachronous tumors in patients who received treatment due to primary malignant tumors of the head and neck were determined, duration of development of multiple primary tumors, treatment methods and survival rates were analyzed.

Conclusion. Due to high risk of multiple primary tumors in patients who received treatment due to malignant tumors of the head and neck in the next 5 plus years, it is expedient to observe these patients during their whole lifetime. Considering typical locations of metachronous tumors, examination during dynamic observation should include instrumental methods such as panendoscopy. Surgical treatment should involve the whole spectrum of minimally invasive interventions including CO₂ laser surgery and transoral robot-assisted interventions.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck tumors, multiple primary tumors, reconstructive surgery, CO₂ laser surgery, transoral surgery

For citation: Kropotov M.A., Yakovleva L.P., Zhukova L.G. et al. Multiple primary malignant neoplasms of the mouth and oropharynx. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-55-62

Введение

Первично-множественные злокачественные опухоли — одна из сложных и малоизученных тем в онкологии. В последнее время в связи с улучшением качества диагностики и лечения первичных опухолей головы и шеи, а также увеличением общей выживаемости пациентов возрастает количество метакронных новообразований этой локализации. Вероятность развития еще одной или нескольких опухолей у пациентов, получивших хирургическое лечение (в самостоятельном варианте), комбинированную или комплексную терапию по поводу новообразований головы и шеи, по разным источникам, составляет от 5,6 до 35,9 % [1, 2]. Средний срок возникновения второй опухоли — 3,7 года [3]. Вторые опухоли ежегодно возникают в 3,2–4,0 % случаев [4]. Пятилетняя выживаемость в случае развития таких опухолей в области головы и шеи составляет 31 %, а при их локализации в других органах — 8 % [5]. При диагностировании последующих новообразований в области головы и шеи возможности лечения резко ограничиваются как послеоперационными изменениями анатомии, так и последствиями проведенной лучевой терапии. В связи с этим вторая опухоль зачастую служит причиной смерти этих пациентов.

Критерии первичной множественности опухолей впервые были предложены в 1869 г. немецким хирургом Т. Бильротом. Первично-множественными считались новообразования, имеющие различную гистологическую структуру и расположение в разных органах [6]. С течением времени эти критерии были неоднократно пересмотрены и дополнены. В настоящий момент в основном используются критерии, разработанные S. War-

ren и O. Gates. В случае метакронных процессов одной локализации первично-множественными считаются новообразования, появившиеся с интервалом >5 лет или имеющие разную гистологическую структуру. Кроме того, должна быть исключена возможность того, что одна опухоль является метастазом другой [4].

У пациентов, получивших лечение по поводу плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, существует высокий риск развития еще одной или нескольких опухолей. При этом прослеживаются типичные локализации последующих процессов, во многом обусловленные общими факторами риска. Так, в ходе анализа данных Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI) (США) Е.А. Воакье и соавт. выявили, что среди пациентов с новообразованиями, ассоциированными с курением, наибольшая вероятность развития первично-множественных опухолей наблюдается при локализации первичного процесса в области головы и шеи [5]. Эти авторы также изучили случаи опухолей головы и шеи за 2000–2014 гг. Пациенты были разделены на группы ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и не ассоциированных с ним заболеваний. Согласно результатам исследования вероятность развития первично-множественных процессов у больных с ВПЧ-неассоциированными опухолями составляет 14 %, в то время как у больных с ВПЧ-ассоциированными опухолями — лишь 9 %. Кроме того, выявлено, что чаще всего вторые новообразования встречаются у пациентов с первичной опухолью в области гортаноглотки, тогда как при локализации опухоли в области ротоглотки риск развития второго злокачественного новообразования

значительно ниже [3]. Наиболее часто вторые опухоли развиваются в области головы и шеи — по разным источникам, в 50–89 % случаев (в 11–34 % — в легких, в 8 % — в пищеводе; прочие локализации встречаются в 4 % случаев). При этом отмечено, что метакронные процессы наблюдаются значительно чаще, чем синхронные, и обладают менее агрессивным течением [6, 7].

Вопрос динамического наблюдения пациентов с новообразованиями головы и шеи в настоящий момент остается открытым. С учетом рисков возникновения первично-множественных опухолей необходим поиск генетических предикторов, позволяющих индивидуально выстраивать схему контрольных обследований. В настоящий момент ведется работа по определению генетических факторов развития первично-множественных опухолей. Так, в 2019 г. в журнале *Modern Pathology* опубликовано исследование, согласно результатам которого анализ экспрессии генов *ITPR3*, *KMT2D*, *EMILIN1* позволяет с 88 % чувствительностью и 75 % специфичностью спрогнозировать развитие вторых опухолей, а экспрессия генов *ITPR3* и *DSG3* достоверно ассоциирована с быстрыми сроками их появления [8, 9]. В перспективе такие исследования позволят разрабатывать персонализированные планы контрольных обследований и выявлять метакронные опухоли на ранних стадиях.

Цель исследования — выявление эпидемиологических особенностей развития синхронных и метакронных первично-множественных опухолей в области головы и шеи.

Материалы и методы

Были проанализированы данные 103 пациентов с первично-множественными опухолями, получавших лечение по поводу опухолей головы и шеи с 1991 по 2020 г. на клинической базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина и Московского клинического научного центра

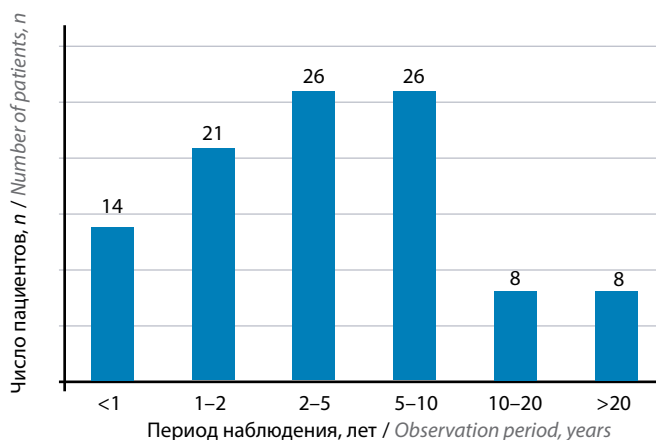


Рис. 1. Сроки развития метакронных опухолей

Fig. 1. Duration of development of metachronous tumors

им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы. Хирургическое лечение в изолированном, комбинированном и комплексном вариантах по поводу первичной опухоли получали 58 % больных, лучевая терапия была проведена в 19 % случаев, химиолучевое лечение — в 23 %.

Диагностику первично-множественных опухолей проводили в ходе динамического наблюдения во время контрольных осмотров или при самостоятельном обращении пациентов.

Первично-множественные злокачественные опухоли могут диагностироваться в любом возрасте (табл. 1), но наиболее часто они выявляются в интервале от 50 до 70 лет (в 66 % случаев). При этом существует определенная корреляция между увеличением возраста пациента и частотой возникновения данных новообразований — от 2,9 % в 3-й декаде до 36,9 % в 6-й декаде жизни.

Таблица 1. Распределение пациентов с первично-множественными злокачественными опухолями по возрасту

Table 1. Distribution of patients with multiple primary tumors per age

Возраст, лет Age, years	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
20–30	3 (2,9)
30–40	4 (3,9)
40–50	13 (12,6)
50–60	38 (36,9)
70–80	30 (29,1)
>80	15 (14,6)
Всего Total	103 (100)

Метакронные опухоли могут развиваться в различные сроки после лечения первой опухоли: от 1 года ($n = 14$; 13,6 %) до 20 лет ($n = 8$; 7,8 %), но преимущественно возникают в сроки от 2 до 10 лет ($n = 52$; 50,5 %) (рис. 1; табл. 2).

Значительно чаще первые и вторые опухоли развивались у мужчин: в 74 % случаев. Это косвенно подтверждает наличие общих факторов риска развития данных патологий. По нашим данным, первично-множественные опухоли чаще всего встречались в области головы и шеи (у 84 % пациентов). В 5 % случаев вторые опухоли развивались в легких, в 4 % — в простате, в 3 % — в желудке. Прочие локализации встречались значительно реже и в совокупности составили 4 %. Это также может быть обусловлено наличием общих факторов риска развития новообразований разных локализаций (рис. 2).

В большинстве случаев встречались 2 (78 %) опухоли, значительно реже — 3 и более. В 1 наблюдении

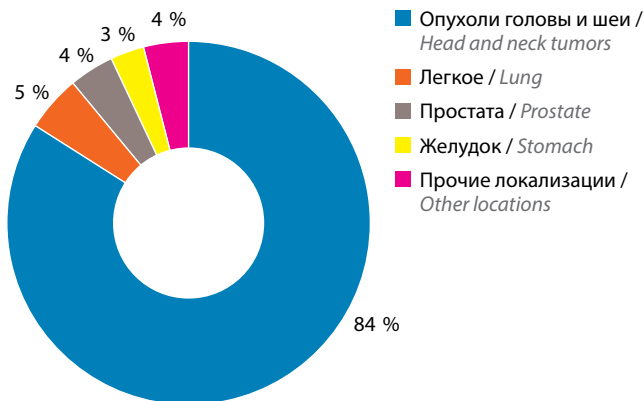


Рис. 2. Локализация метасинхронных опухолей

Fig. 2. Location of metachronous tumors

были диагностированы 8 новообразований различной локализации в полости рта и ротоглотке, которые развивались в течение 8 лет и реализовывались с временным интервалом от 3 лет до 4 мес.

Общая 5-летняя выживаемость всех групп пациентов с момента установки диагноза составила 34 %. При этом отмечено, что лучшие ее показатели достигнуты при локализации как первой, так и последующих опухолей в гортани: в 51,2 и 63,7 % случаев соответственно. При локализации новообразований в полости рта выживаемость составила 44 и 42 % соответственно и была существенно ниже при локализации в ротоглотке — 26,6 и 39 % соответственно (рис. 3).

Вероятно, это обусловлено общей тенденцией к лучшей выживаемости при локализации опухолей в гортани по сравнению с локализацией в оротофарингеальной области. Кроме того, ларингэктомия с лимфодиссекцией позволяет в большинстве случаев вылечить заболевание.

Результаты

Пятилетняя выживаемость пациентов всех групп составила 34 %, медиана продолжительности жизни — 45 мес. Также отмечено, что лучшие показатели выживаемости были достигнуты при реализации второй опухоли в промежутке от 5 до 10 лет от лечения первичного процесса и составили 55 %.

При анализе выживаемости в зависимости от количества первично-множественных опухолей отмечено, что ее показатели были выше при наличии 3 новообразований и более (55,2 %), в то время как при наличии 2 образований выживаемость составила лишь 35,6 %.

Следует отметить, что лечение всех последующих опухолей полости рта и ротоглотки всегда сопряжено с большими трудностями в связи с терапией первичного новообразования. В этих условиях на 1-е место выходит хирургическое вмешательство, однако послеоперационные изменения анатомии, невозможность использования стандартных способов реконструкции послеоперационных дефектов в большом числе случаев и постлучевые изменения тканей требуют поиска индивидуальных решений. Приходится прибегать (по возможности) к малоинвазивным методам лечения, таким как CO₂-лазерная хирургия и трансоральные робот-ассистированные вмешательства.

Ниже представлен клинический случай лечения пациентки с первично-множественными злокачественными опухолями головы и шеи.

Клинический случай

Пациентка Б., 58 лет, с диагнозом «первично-множественные злокачественные опухоли» (рак языка T3N1M0, IV стадии, слизистой оболочки левой щеки T3N0M0, III стадии, ротоглотки T1N0M0, I стадии). Ранее получала комбинированную терапию по поводу

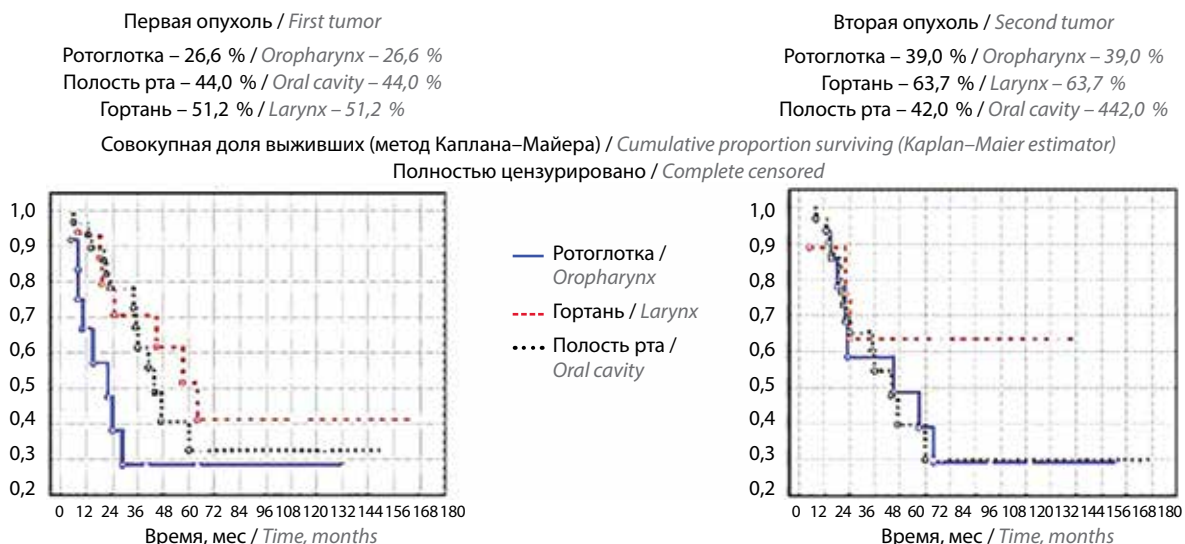


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость в зависимости от локализации первичной и метасинхронных опухолей

Fig. 3. Five-year survival depending on location of primary and metachronous tumors

рака языка и хирургическое лечение рака слизистой оболочки щеки. При развитии 3-й метастатической опухоли в области корня языка с распространением на надгортанник с учетом предыдущих терапевтических воздействий возможности лечения были крайне ограниченными. В связи с тем что опухоль имела локализованный характер, было выполнено трансоральное робот-ассистированное вмешательство на области ротоглотки (рис. 4–7).



Рис. 4. Внешний вид пациентки Б. с первично-множественными злокачественными опухолями: раком языка T3N1M0, IV стадии, слизистой оболочки левой щеки T3N0M0, III стадии (состояние после хирургического лечения), ротоглотки T1N0M0, I стадии

Fig. 4. Appearance of a female patient B. with primary multiple malignant tumors: cancer of the tongue T3N1M0, stage IV, mucosa of the left cheek T3N0M0, stage III (condition after surgical treatment), oropharynx T1N0M0, stage I

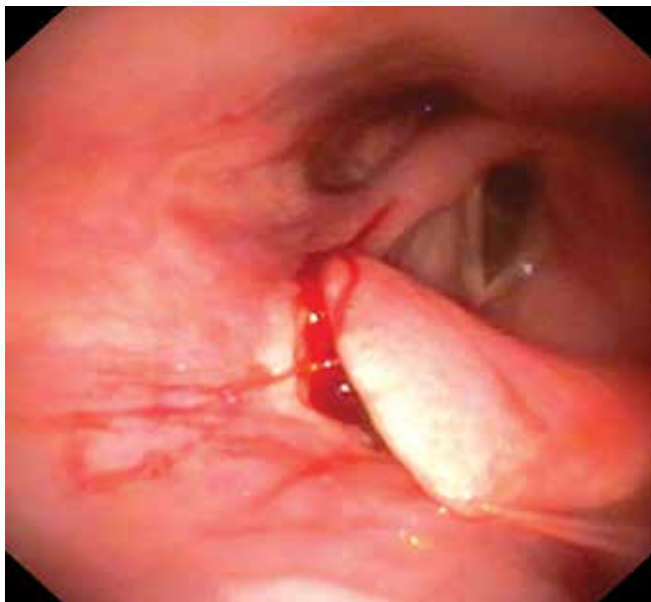


Рис. 5. Эндифотограмма опухоли в области корня языка и язычно-надгортанниковых валикул до операции

Fig. 5. Tumor prior to surgical intervention



Рис. 6. Вид раны непосредственно после хирургического вмешательства

Fig. 6. Wound immediately after surgical intervention



Рис. 7. Вид раны спустя 2 мес после хирургического вмешательства

Fig. 7. Wound 2 months after surgical intervention

Реконструктивно-пластический этап операции при опухолях головы и шеи имеет решающее значение для функциональной и социальной реабилитации пациентов. В нашей практике мы всегда прибегаем к первичной реконструкции послеоперационных дефектов. Перенесенные по поводу первичной опухоли оперативные вмешательства приводят к невозможности использовать стандартные способы реконструкции и заставляют искать индивидуальные решения.

Данная пациентка первично получала комбинированное лечение по поводу рака языка, в том числе была выполнена лимфодиссекция. Вторая опухоль возникла спустя

6 лет после первичной терапии и располагалась в области альвеолярного края нижней челюсти (рис. 8).

Выполнены краевая резекция нижней челюсти и резекция щеки. Изначально планировалась реконструкция с помощью реvascularизированного кожно-фасциального лучевого лоскута, однако в связи с выраженным послеоперационным рубцовым процессом в области магистральных сосудов выделить подходящие для анастомозирования сосуды не представлялось возможным. В качестве альтернативы был выбран височный фасциально-апоневротический лоскут (рис. 9–13).



Рис. 8. Опухоль альвеолярного отростка нижней челюсти

Fig. 8. Tumor of the mandibular alveolar process

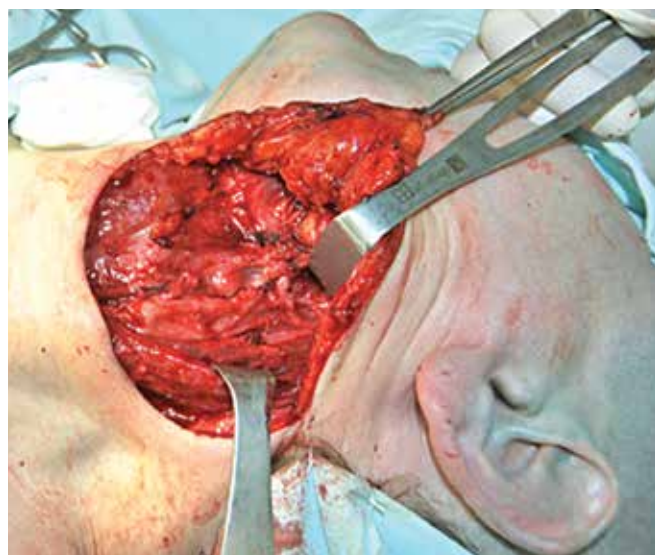


Рис. 9. Вид раны в процессе выделения сосудов реципиентной зоны

Fig. 9. Wound during selection of the recipient zone vessels

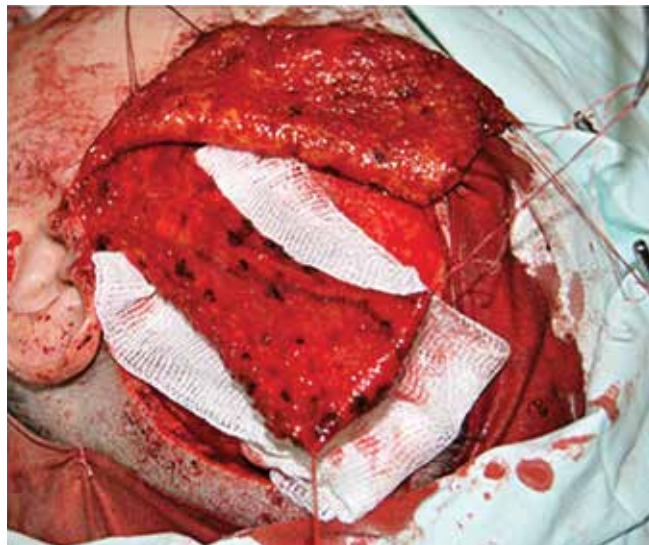


Рис. 10. Височный фасциально-апоневротический лоскут

Fig. 10. Temporal fascioaponeurotic flap



Рис. 11. Височный фасциально-апоневротический лоскут, адаптированный в полость рта

Fig. 11. Temporal fascioaponeurotic flap adapted in the oral cavity

Зачастую при раннем выявлении вторых опухолей методом выбора в лечении является использование CO_2 -лазера, позволяющего выполнить радикальное хирургическое вмешательство и не прибегать к реконструкции послеоперационного дефекта. Так, у пациента с 8 первично-множественными опухолями 5 из них были удалены с помощью CO_2 -лазера, еще одна опухоль у этого пациента удалена робот-ассистированным методом.

Заключение

По нашему мнению, с учетом высокого риска возникновения первично-множественных опухолей у пациентов, получивших лечение по поводу рака слизистых оболочек полости рта и ротоглотки, следует продолжать динамическое наблюдение этих больных в течение всей жизни. Очень важно информирование



Рис. 12. Вид полости рта спустя 2 мес после выполнения пластики послеоперационного дефекта височным фасциально-апоневротическим лоскутом

Fig. 12. Oral cavity 2 months after plastic surgery of the postoperative defect with a fascioaponeurotic flap



Рис. 13. Внешний вид пациентки и донорской зоны спустя 2 мес после выполнения пластики височным фасциально-апоневротическим лоскутом

Fig. 13. Appearance of the female patient and donor zone 2 months after plastic surgery with a temporal fascioaponeurotic flap

пациентов не только о возможности развития второй опухоли, но и о мерах профилактики, первых симптомах заболеваний различных локализаций и необходимости динамического наблюдения. С учетом полученных данных о сроках возникновения первично-множественных новообразований ограничение срока наблюдения 5-летним периодом может привести к позднему выявлению метакронных опухолей и невозможности использования для лечения малоинвазивных методик и органосохраняющих операций. Контрольные обследования должны включать инструментальные методы, в частности панэндоскопию. Такая схема наблюдения

позволяет выявлять опухоли на раннем этапе и добиваться лучших показателей выживаемости и качества жизни пациентов. В перспективе необходим поиск генетических маркеров развития первично-множественных опухолей для формирования персонализированного плана наблюдения пациентов с опухолями головы и шеи.

Лечение пациентов с первично-множественными опухолями требует индивидуального подхода как при определении объема вмешательства с учетом современных возможностей малоинвазивной хирургии, так и при выборе вариантов реконструкции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- González-García R., Naval-Gías L., Román-Romero L. et al. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck* 2009;31(9):1168–80. DOI: 10.1002/hed.21088.
- Yamashita T., Araki K., Tomifuji M. et al. Clinical features and treatment outcomes of Japanese head and neck cancer patients with a second primary cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13(3):172–8. DOI: 10.1111/ajco.12599.
- Boakye E.A., Buchanan P., Hinyard L. et al. Incidence and risk of second primary malignant neoplasm after a first head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144(8):727–37. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0993.
- Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358–414.
- Boakye E.A., Buchanan P., Hinyard L. et al. Trends in the risk and burden of second primary malignancy among survivors of smoking-related cancers in the United States. *Int J Cancer* 2019;145(1):143–53. DOI: 10.1002/ijc.32101.
- Jones A.S., Morar P., Phillips D.E. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75(6):1343–53. DOI: 10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1343::aid-cnrcr2820750617>3.0.co;2-t.
- Adeel M., Siddiqi M.I. Metachronous second primary malignancy in head and neck cancer patients: is five years of follow-up sufficient. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2018;44(5):220–4. DOI: 10.5125/jkaoms.2018.44.5.220.
- Фролов И.М., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И. Клинические и молекулярно-генетические особенности первично-

множественного рака. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2012;1(12):28–31. [Frolov I.M., Kudinova E.A., Rozhkova N.I. Clinical and molecular genetic features of primary multiple cancer. Vestnik Rossijskogo

nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia 2012;1(12):28–31. (In Russ.)].
9. Bunbanjerdasuk S., Vorasan N., Saethang T. et al. Oncoproteomic

and gene expression analyses identify prognostic biomarkers for second primary malignancy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Mod Pathol 2019;32(7):943–56. DOI: 10.1038/s41379-019-0211-2.

Вклад авторов

М.А. Кропотов: разработка дизайна исследования, проведение хирургического этапа лечения;
Л.П. Яковлева: разработка дизайна исследования, контроль проспективной группы исследования;
Л.Г. Жукова: экспертная оценка, статистическая обработка данных;
Г.О. Агабекян: графическое оформление статьи;
А.В. Ходос: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Д.А. Сафаров: анализ полученных данных, научное редактирование;
П.А. Гавришчук, А.С. Вялов: сбор клинического материала;
М.С. Тигров: анализ литературы по теме статьи.

Authors' contributions

M.A. Kropotov: research design development, surgical stage of treatment;
L.P. Yakovleva: development of the study design, control of the prospective study group;
L.G. Zhukova: expert assessment, statistical data processing;
G.O. Agabekyan: graphic design of the article;
A.V. Khodos: analysis of the literature on the topic of the article, article writing;
D.A. Safarov: analysis of the data obtained, scientific editing;
P.A. Gavrishchuk, A.S. Vyalov: collection of clinical material;
M.S. Tigrov: analysis of the literature on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
Л.П. Яковлева / L.P. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-7356-8321>
А.В. Ходос / A.V. Khodos: <https://orcid.org/0000-0001-5706-912X>
Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Study approved by local bioethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 20.05.2022. Принята к публикации: 20.06.2022.

Article submitted: 20.05.2022. Accepted for publication: 20.06.2022.