

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95
УДК: 616.329-08-059:615.28+615.849.1]-036.8

Для цитирования: *Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., Рябов А.Б., Мартынов А.А., Гальчин А.В., Исаев Д.Н., Фирстов А.А., Прохоров Д.Д.* Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 84–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95

For citation: *Toneev E.A., Pikin O.V., Dengina N.V., Ryabov A.B., Martynov A.A., Galchin A.V., Isaev D.N., Firstov A.A., Prohorov D.D.* Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 84–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО И ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

**Е.А. Тонеев^{1,2}, О.В. Пикин³, Н.В. Деньгина¹, А.Б. Рябов^{3,4}, А.А. Мартынов¹,
А.В. Гальчин¹, Д.Н. Исаев², А.А. Фирстов², Д.Д. Прохоров⁵**

ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Россия, 432017,
г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90¹

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Россия, 432017,
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42²

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3³

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Рос-
сия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4⁴

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89⁵

Аннотация

Актуальность. Рак пищевода (РП) – одно из самых агрессивных онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Химиолучевая терапия является стандартом лечения местнораспространенного РП. **Цель исследования** – изучить эффективность химиолучевой терапии как в самостоятельном варианте, так и в качестве предоперационного воздействия в лечении больных раком грудного отдела пищевода. **Материал и методы.** В период с 01.01.12 по 31.12.21 в регионарном онкологическом регистре взято на учет 940 больных раком грудного отдела пищевода, из них отобрано 178 пациентов, которым проведена одно-временная ХЛТ по поводу РП I–III клинической стадии. Данные пациентов (n=37), у которых на фоне ХЛТ возникли осложнения, требующие прерывания лечения, не учитывались при оценке непосредственных и отдаленных результатов. В окончательный анализ включены данные о 141 больном. **Результаты.** Не смогли завершить лечение по причине непереносимости и тяжелых осложнений химиолучевого лечения 37 (20,7 %) пациентов. Гематологическая токсичность III–IV степени отмечена у 21 (14,8 %), негематологические осложнения II–IV степени – у 109 (77,3 %) пациентов. Общая 5-летняя выживаемость в группе неоперированных и оперированных больных составила 24 и 27 % (p=0,020), 5-летняя безрецидивная выживаемость – 23,0 и 25,0 % соответственно (p=0,018). Частота полного патоморфологического ответа составила 43,5 % (у 20 из 46 оперированных пациентов после ХЛТ). Медиана срока дожития в группе с cCR составила 24,0 мес от начала наблюдения, медиана срока дожития в группе с pCR – 29,0 мес от начала наблюдения. Трехлетняя выживаемость составила 21 и 45 % соответственно (p=0,050). **Заключение.** Сочетание химиолучевой терапии и хирургического вмешательства у больных раком грудного отдела пищевода продемонстрировало в нашем исследовании увеличение общей выживаемости. При наличии полного клинического ответа на химиолучевое лечение и наличии противопоказаний или отказа от операции целесообразно использование тактики «wait&watch».

Ключевые слова: рак пищевода, химиолучевое лечение, торакальная хирургия.

RESULTS OF COMBINED AND CHEMORADIATION TREATMENT OF PATIENTS WITH THORACIC ESOPHAGEAL CANCER ACCORDING TO THE DATA OF THE REGIONAL CANCER CENTER

E.A. Toneev^{1,2}, O.V. Pikin³, N.V. Dengina¹, A.B. Ryabov^{3,4}, A.A. Martynov¹, A.V. Galchin¹, D.N. Isaev², A.A. Firstov², D.D. Prohorov⁵

Regional Clinical Cancer Center, 90, 12 September St., Ulyanovsk, 432017, Russia¹

Ulyanovsk State University, 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia²

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia, 3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia³

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia,

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia⁴

Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia⁵

Abstract

Background. Esophageal cancer (EC) is one of the most aggressive malignancies of the gastrointestinal tract. Chemoradiation therapy is the standard of care for locally advanced EC. **The purpose of the study** was to evaluate the efficacy of chemoradiation therapy given alone and in combination with surgery in patients with thoracic esophageal cancer. **Material and Methods.** From January 1, 2012 to December 31, 2021, a total of 940 patients with thoracic esophageal cancer were registered in the regional cancer registry, of which 178 patients were selected for concurrent chemoradiotherapy (CRT) at clinical stages I–III. Thirty seven thoracic esophageal cancer patients who received CRT and required treatment interruption due to complications were not included in our analysis. The final analysis included 141 patients. **Results.** 37 (20.7 %) patients were unable to complete treatment due to intolerance and the development of severe complications of CRT. Hematological toxicity of grade 3–4 was noted in 21 patients (14.8 %). Non-hematological complications of grade 2–4 were noted in 109 patients (77.3 %). The 5-year relapse-free survival rates in patients undergoing and non-undergoing to surgery were 23.0 and 25.0 %, respectively ($p=0.018$). Overall 5-year survival rates were 24 and 27 %, respectively ($p=0.020$). The rate of pathological complete response (pCR) was 43.5 % (in 20 of 46 patients who underwent surgery after CRT). The median survival time in patients with clinical complete response (cCR) was 24.0 months and the median survival time in patients with pCR was 29.0 months. The 3-year survival rates were 21 and 45 %, respectively ($p=0.050$). **Conclusion.** The combination of chemoradiotherapy and surgery in patients with thoracic esophageal cancer demonstrated an increase in overall survival in our study. If there is a complete clinical response to CRT and contraindications for surgery or the patient's refusal to undergo surgery, it is advisable to use the “wait & watch” tactic.

Key words: esophageal cancer, chemoradiation treatment of esophageal cancer, thoracic surgery.

Введение

Рак пищевода является одним из самых агрессивных и прогностически неблагоприятных онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. В Российской Федерации в 2020 г. заболеваемость РП составила 10,2 на 100 000 населения, из которых III–IV стадия – 63,1 %, годовая летальность – 57,5 % [1].

За последние 20 лет применение комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода привело к улучшению общей выживаемости, ведущую роль в этом отводят сочетанию предоперационной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением [2]. В ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска химиолучевая терапия (ХЛТ) местнораспространенного рака пищевода является стандартным

методом лечения, отобранным больным на втором этапе выполняется оперативное вмешательство.

Цель исследования – изучить эффективность химиолучевой терапии как в самостоятельном варианте, так и в качестве предоперационного воздействия в лечении больных раком грудного отдела пищевода.

Материал и методы

В период с 01.01.12 по 31.12.21 в региональном канцер-регистре взято на учет 940 больных раком грудного отдела пищевода, из них отобрано 178 пациентов, получавших одновременную ХЛТ по поводу РП I–III клинической стадии. При оценке непосредственных и отдаленных результатов данные пациентов ($n=37$), у которых на фоне ХЛТ возникли осложнения, требующие прерывания

Описательная статистика исследуемых пациентов
Descriptive statistics of patients

Показатели/Parameters		Число больных/Number of patients
Стадия/Stage	I	3 (2,1 %)
	II	40 (28,4 %)
	III	98 (69,5 %)
Операция/Surgery	Нет/No	89 (63,1 %)
	Да/Yes	52 (36,9 %)
Пол/Gender	Мужчины/Males	121 (85,8 %)
	Женщины/Females	20 (14,2 %)
Локализация опухоли в пищеводе/ Location of the tumor in the esophagus	Верхняя треть/Upper third	15 (10,6 %)
	Средняя треть/Middle third	65 (46,1 %)
	Нижняя треть/Lower third	61 (43,3 %)
Гистологический тип опухоли/ Histological type of the tumor	Аденокарцинома/Adenocarcinoma	24 (17,0 %)
	Плоскоклеточный/Squamous cell carcinoma	117 (83,0 %)
Дисфагия/Dysphagia	I	23 (16,3 %)
	II	37 (26,2 %)
	III	67 (47,5 %)
	IV	14 (9,9 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Распределение по стадиям заболевания в зависимости от вида химиотерапии
Distribution by disease stage depending on the type of chemotherapy

Стадия/Stage	ХЛТ/CRT			P
	CF	CC	Cross	
I стадия/Stage I	1 (1,6 %)	2 (6,7 %)	0 (0,0)	0,179
II стадия/Stage II	14 (23,0 %)	8 (26,7 %)	18 (36,0 %)	
III стадия/Stage III	46 (75,4 %)	20 (66,7 %)	32 (64,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

лечения, не учитывались. В окончательный анализ включены сведения о 141 больном РП (табл. 1, 2). Проведены анализ медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни), а также оценка общей и безрецидивной выживаемости. Средний возраст пациентов составил 60 ± 8 лет, остальные характеристики представлены в табл. 1.

Всем больным проводили радиотерапию РОД 1,8 Гр, СОД 45–60 Гр (в зависимости от того, планировалась неоадьювантная или радикальная программа) на фоне химиотерапии. Облучение проводили согласно протоколу RTOG: CTV на 4 см выше/ниже GTV (видимой опухоли) и на 1,0 см в радиальном направлении (с исключением критических органов – сердца, сосудов, костных структур) плюс равномерное расширение RTV на 0,5–1,0 см (в зависимости от выбранного аппарата) с последующим однородным равномерным расширением на 0,5–1,0 см вокруг GTV в течение последних трех фракций до 50,4 Гр. Химиотерапия проводилась по следующим схемам (рис. 1): паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин АUC 2, еженедельно во время лучевой

терапии (50 пациентов); цисплатин 75–100 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил, длительные инфузии 1000 мг/м²/сут в 1–4-й дни, каждые 4 нед (2 цикла с лучевой терапией и 2 цикла – после) (61 пациент); цисплатин – 30 мг/м², 1 раз в нед + капецитабин 800 мг/м², 2 раза в день с 1-го по 5-й дни, каждую неделю, в течение 5 нед с лучевой терапией (30 пациентов). Распределение пациентов в зависимости от применяемой схемы химиотерапии носит исторический характер, вначале основными препаратами являлись цисплатин + 5-фторурацил, затем при появлении препарата капецитабин, с 2017–18 гг., у больных с дисфагией I степени стали использовать эту схему лекарственной терапии; после включения режима паклитаксел + карбоплатин в клинические рекомендации эта схема химиотерапии стала назначаться чаще всего.

Стадирование проведено, согласно 7-й редакции классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC). Основные характеристики больных РП в зависимости от использованной схемы химиотерапии представлены в табл. 3–6.

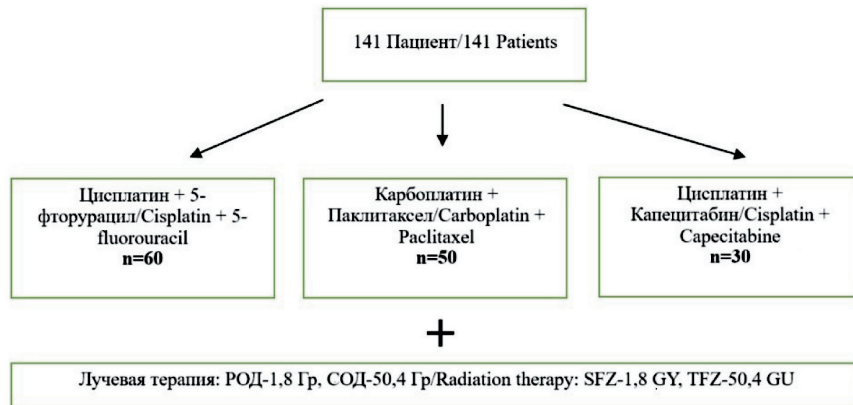


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от схемы химиотерапии. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Distribution of patients by the chemotherapy regimen. Note: created by the authors

Таблица 3/Table 3

Распределение по группам в зависимости от ведения пациентов после завершения химиолучевого лечения (операция или отказ от операции)

Distribution by groups after completion of chemoradiotherapy (surgery or refusal of surgery)

Операция/Surgery	ХЛТ/CRT			P
	CF	CC	Cross	
Да/Yes	18 (29,5 %)	12 (40,0 %)	22 (44,0 %)	0,267
Нет/No	43 (70,5 %)	18 (60,0 %)	28 (56,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Возрастные показатели исследуемых групп

Age of patients in the study groups

ХЛТ/CRT	Возраст/Age			P
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
CF	60	55–65	61	0,342
CC	63	55–70	30	
Cross	60	55–65	50	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Распределение больных по полу в зависимости от вида химиотерапии

Distribution of the patients by sex depending on the type of chemotherapy

Пол/Gender	ХЛТ/CRT			P
	CF	CC	Cross	
Женщины/Female	7 (11,5 %)	6 (20,0 %)	7 (14,0 %)	0,548
Мужчины/Male	54 (88,5 %)	24 (80,0 %)	43 (86,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Распределение больных по гистологическому типу опухоли в зависимости от вида химиотерапии

Distribution of the patients by histological type of cancer depending on the type of chemotherapy

Гистотип опухоли/Histological subtype	ХЛТ/CRT			P
	CF	CC	Cross	
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	13 (21,3 %)	4 (13,3 %)	7 (14,0 %)	0,495
Плоскоклеточный/Squamous cell carcinoma	48 (78,7 %)	26 (86,7 %)	43 (86,0 %)	

Примечание: CF – цисплатин + 5-фторурацил; CC – цисплатин + капецитабин; Cross – паклитаксел + карбоплатин; таблица составлена авторами.

Note: CF – cisplatin + fluorouracil; CC – cisplatin + capecitabine; Cross – paclitaxel + carboplatin; created by the authors.

Частота встречаемости негематологических осложнений
Frequency of non-hematological complications

Вид осложнений/Type of complications	II степень/Grade II	III степень/Grade III	IV степень/Grade IV
Тошнота, рвота/ Nausea, vomiting	17 (12 %)	11 (7,8 %)	4 (2,8 %)
Диарея/Diarrhea	7 (5 %)	4 (2,8 %)	0
Нейропатия/ Neuropathy	5 (3,5 %)	2 (1,4 %)	0
Анорексия/ Anorexia	18 (12,8 %)	2 (1,4 %)	0
Эзофагит/ Esophagitis	56 (39,7 %)	10 (7 %)	5 (3,5 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Непрерывные переменные, такие как возраст или рост, лабораторные и функциональные показатели выражались как среднее \pm стандартное отклонение и анализировались с помощью параметрического критерия t-критерия Стьюдента. Категориальные переменные, такие как пол или статус курения, были представлены по частоте (%). Значение $p < 0,05$ считалось значимым для всех исследуемых параметров. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Не смогли завершить лечение по причине непереносимости и тяжелых осложнений химиолучевого лечения 37 (20,7 %) пациентов. Гематологическая токсичность III–IV степени на фоне лечения отмечена у 21 (14,8 %) пациента, включая лейкопению (82 %), тромбоцитопению (7 %), анемию (11 %). Среднее время начала гематологической токсичности III–IV степени составило 12–13 дней от начала лечения. При анализе не отмечено значимых различий в частоте гематологической токсичности в зависимости от использованной схемы химиотерапии. Коррекцию данных осложнений осуществляли путем введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (лейкостим), глюкокортикостероидов; при анемии и тромбоцитопении использовали с

заместительной целью гемотрансфузию. Летальных исходов, связанных с гематологическими осложнениями, не было. Однако у 11 пациентов лечение было прервано, и в дальнейшем проводилась только лучевая терапия.

Негематологические осложнения II–IV степени возникли у 109 (77,3 %) пациентов (табл. 7). У 32 (22,7 %) пациентов осложнения были I степени. Наиболее частым негематологическим осложнением была дисфагия, возникающая на фоне развивающегося эзофагита. Для коррекции дисфагии III–IV степени пациентам устанавливали назогастральный зонд для длительной нутритивной поддержки или проводили стентирование зоны опухолевого стеноза.

После ХЛТ пациентам проводили комплексное исследование с целью оценки эффективности лечения. Для оценки эффективности лечения проводилась мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением и эзофагоскопия с обязательной биопсией для подтверждения остаточной опухоли. Далее пациенты были разделены на 4 группы (рис. 2):

– I группа – пациенты, которым проведено радикальное хирургическое лечение после химиолучевой терапии;

– II группа – пациенты, у которых по данным исследования (МСКТ с внутривенным контрастным усилением и фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией, при получении сомнительных данных для более точного исключения наличия резидуальной опухоли проводилась ПЭТ/КТ всего тела) получена информация о полном регрессе опухолевого процесса («clinical complete response», cCR). Относительно

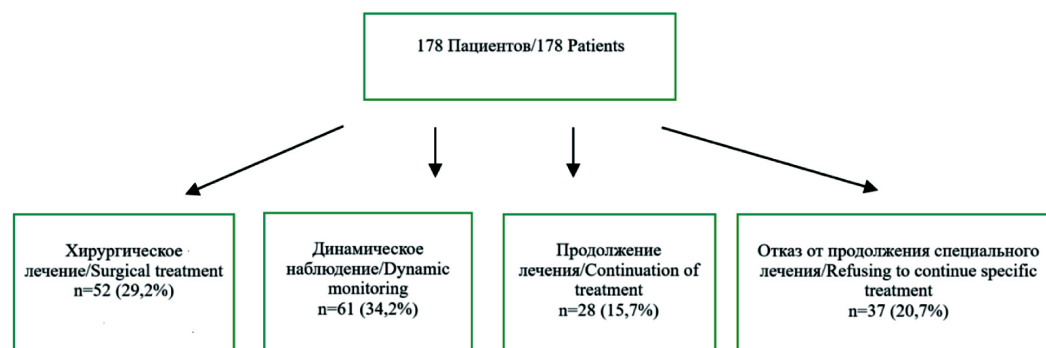


Рис. 2. Распределение больных по группам в зависимости от результатов проведенной ХЛТ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Distribution of patients into groups depending on CRT outcomes. Note: created by the authors

Таблица 8/Table 8

Причины снятия пациентов с лечения
Reasons for treatment discontinuation in patients

Вид осложнений/Type of complications	Количество пациентов/ Number of patients
Тошнота, рвота (III–IV степени)/Nausea, vomiting (grade III–IV)	8 (21,6 %)
Анорексия (III степени)/Anorexia (grade III)	2 (5,4 %)
Эзофагит (IV степени)/Esophagitis (grade IV)	5 (13,6 %)
Тромбоцитопения (IV степени)/Thrombocytopenia (grade IV)	7 (18,9 %)
Лейкопения (IV степени)/Leukopenia (grade IV)	8 (21,6 %)
Пищеводно-бронхиальный свищ/Esophageal-bronchial fistula	3 (8,1 %)
Пневмония/Pneumonia	4 (10,8 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

больных с полным клиническим ответом повторно проводился мультидисциплинарный консилиум с участием торакального хирурга, химиотерапевта и анестезиолога, на котором оценивались риски оперативного вмешательства, пациенты информировались о степени операционного риска, и в качестве варианта им предлагалось строгое динамическое наблюдение. В этой группе также представлены пациенты, отказавшиеся от операции в пользу строгого динамического наблюдения;

– III группа – пациенты, у которых по данным клинических исследований получена информация о наличии резидуальной опухоли (и наличии противопоказаний для радикального хирургического лечения) или прогрессировании опухолевого процесса, этой категории была назначена дальнейшая полихимиотерапия, согласно рекомендациям АОР;

– IV группа – пациенты, которые были сняты с лечения на фоне ХЛТ ввиду некорректируемой гематологической токсичности, а также негематологических осложнений (табл. 8).

Критерии отказа от хирургического лечения: прогрессирование опухоли после неoadьювантного лечения; ограниченный функциональный статус пациента (индекс Карновского <60 %, ECOG \geq 2); выраженная сопутствующая патология; индекс коморбидности Charlson >7; полный клинический ответ, зарегистрированный при обследовании после завершения ХЛТ; отказ больного от операции в пользу динамического наблюдения.

Выбор вида хирургического вмешательства (операция Льюиса или Мак-Кьюэна) зависел от локализации опухоли: при локализации в нижней трети пищевода выполняли вмешательство в объеме операции Льюиса, при раке среднегрудного отдела – в объеме операции Мак-Кьюэна. После ХЛТ оперативное лечение проведено 45 пациентам, из них операция Льюиса выполнена в 18 (40 %), операция Мак-Кьюэна – в 27 (60 %) наблюдениях. Послеоперационные осложнения возникли у 14 (28,8 %) пациентов, 90-дневная летальность составила 17 % (8 пациентов).

Показатели общей и безрецидивной выживаемости в целом представлены на рис. 3, 4. Медиана срока дожития составила 10,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 4,0–14,0), 5-летняя безрецидивная выживаемость – 24 %.

При оценке общей и безрецидивной выживаемости пациентов после химиолучевого лечения в самостоятельном варианте и больных, которым после ХЛТ выполнено оперативное вмешательство (рис. 5, 6), установлено, что медиана срока дожития в группе без операции составила 11,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 6,0–15,0), медиана срока дожития в группе оперированных пациентов – 25,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 12,0–38,0). Общая 5-летняя выживаемость – 24 и 27 % соответственно. Различия показателей общей выживаемости статистически значимы ($p=0,020$).

Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов без операции составила 5,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 2,0–10,0), медиана безрецидивной выживаемости в группе оперированных пациентов – 21,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 11,0–52,0). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе неоперированных и оперированных больных составила 23,0 и 25,0 % соответственно. Различия показателей безрецидивной выживаемости статистически значимы ($p=0,018$).

Частота полного патоморфологического ответа (по классификации ВОЗ) составила 43,5 % (у 20 из 46 оперированных пациентов после ХЛТ). Проведена сравнительная оценка выживаемости у пациентов с полным клиническим ответом (сCR) после ХЛТ, которых не оперировали ($n=46$), в сравнении с группой больных, у которых при плановом гистологическом исследовании удаленного препарата диагностирован полный морфологический ответ ($n=20$). Общая выживаемость представлена на рис. 7. Медиана срока дожития в группе динамического наблюдения с сCR составила 24,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 17,0–142,0), медиана срока дожития в группе хирургического лечения –

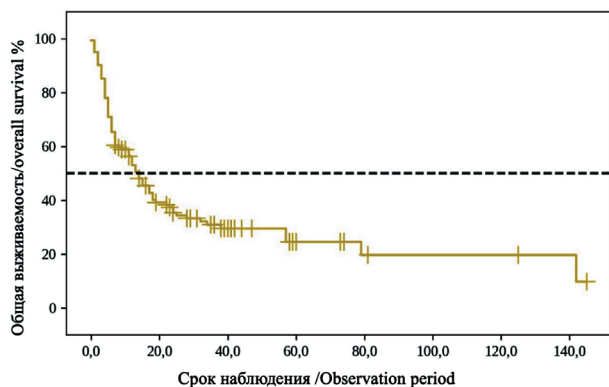


Рис. 3. Общая выживаемость у больных раком грудного отдела пищевода в целом по группе. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 3. Overall survival of patients with cancer of the thoracic esophagus. Note: created by the authors

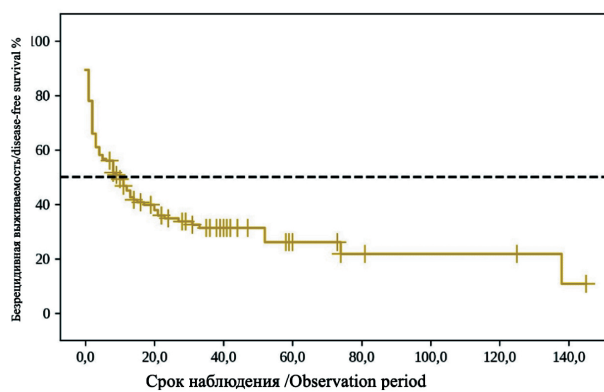


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость у больных раком грудного отдела пищевода в целом по группе. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 4. Relapse-free survival in patients with cancer of the thoracic esophagus. Note: created by the authors

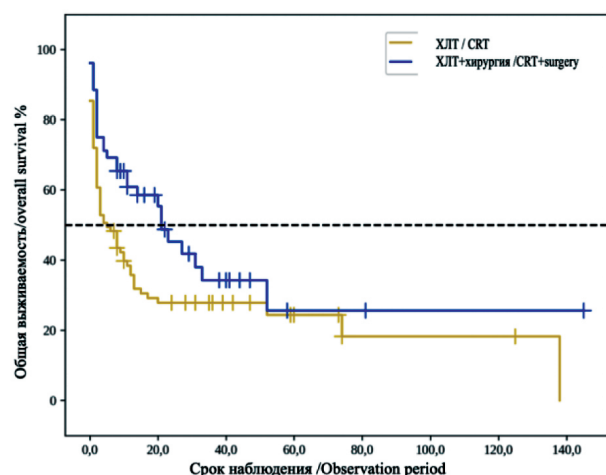


Рис. 5. Общая выживаемость у больных раком пищевода после химиолучевого лечения и химиолучевого лечения с последующей радикальной операцией. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 5. Overall survival in patients with esophageal cancer after chemoradiotherapy and chemoradiotherapy followed by radical surgery. Note: created by the authors

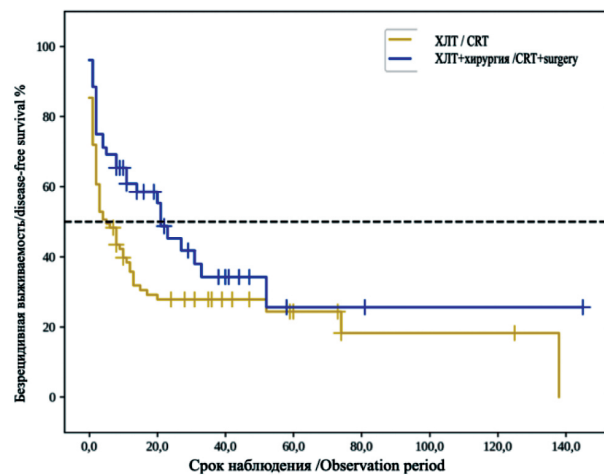


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость у больных раком пищевода после химиолучевого лечения и химиолучевого лечения с последующей радикальной операцией. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 6. Disease-free survival in patients with esophageal cancer after chemoradiotherapy and chemoradiotherapy followed by radical surgery. Note: created by the authors

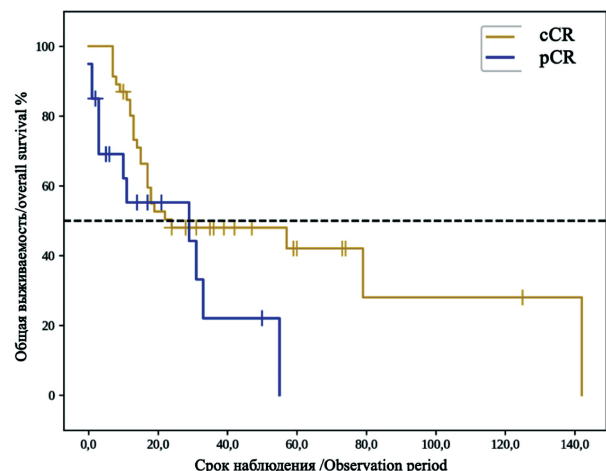


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с полным клиническим и полным морфологическим ответом. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 7. Overall survival of patients with complete clinical response and complete pathological response. Note: created by the authors

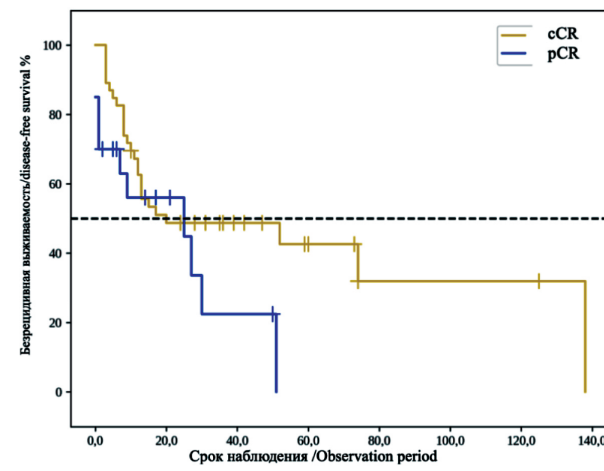


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость пациентов с полным клиническим и полным морфологическим ответом. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 8. Disease-free survival of patients with complete clinical response and complete pathological response. Note: created by the authors

29,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 3,0 – 33,0). Трехлетняя выживаемость составила 21 и 45 % соответственно, 5-летняя выживаемость у пациентов не достигнута ввиду малого срока наблюдения. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были значимыми ($p=0,050$).

При оценке показателей безрецидивной выживаемости (рис. 8) установлено, что медиана срока дожития в группе полного клинического ответа составила 20,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 12,0–138,0), медиана срока дожития в группе хирургического лечения – 25,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 1,0–51,0). Трехлетняя выживаемость составила 23 и 49 %, 5-летняя выживаемость не достигнута ввиду малого срока наблюдения. Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были значимыми ($p=0,103$).

При анализе выживаемости в зависимости от морфологического типа опухоли (рис. 9) выявлено, что медиана срока дожития при аденокарциноме пищевода составила 12,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 4,0–18,0 мес.), при плоскоклеточном раке – 14,0 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 11,0–22,0 мес). Показатели общей 5-летней выживаемости составили 19 и 26 % соответственно, различия не были значимыми ($p=0,249$). Различия в безрецидивной выживаемости также не были достигнуты ($p=0,209$).

Обсуждение

В настоящее время преимущества мультимодальной терапии при лечении РП, включающей неoadъювантную химиолучевую терапию или периоперационную химиотерапию (при аденокарциноме пищевода), по сравнению с хирургическим

вмешательством подтверждены многочисленными исследованиями и метаанализами [3]. При этом объем необходимой суммарной очаговой дозы остается предметом дискуссий, СОД 50,4 Гр за 28 фракций обычно считается стандартной в США и странах Азии при трехмодальной терапии. Однако в исследовании CROSS использовалась СОД 41,4 Гр в 23 фракциях [4]. При данной схеме полный патологический ответ получен в 29 %, с частотой локорегионарных рецидивов, равной 14 %, и медианой выживаемости 49,4 мес. Таким образом, по данным многочисленных исследований, повышение дозы выше 50,4 Гр увеличивает токсичность, без существенного выигрыша в выживаемости пациентов [5]. Мы использовали режим СОД 50,4 Гр, большой дозировка не применялась ввиду доказанной токсичности и отсутствия значимого выигрыша в общей и безрецидивной выживаемости, по данным литературы.

Характер лимфогенного распространения зависит от локализации первичной опухоли, поскольку опухолевые клетки могут перемещаться по пищеводу на значительном протяжении, прежде чем попасть в регионарные лимфатические узлы. Существующие стандарты полей облучения напрямую зависят от локализации опухоли, а также распространенности опухоли (по полученным данным КТ, ПЭТ-КТ). Текущий протокол RTOG требует проведения СТВ на 4 см выше/ниже и СТВ на 1,0–1,5 см в радиальном направлении плюс равномерное расширение РТВ на 0,5–1,0 см до 45 Гр с последующим однородным равномерным расширением на 0,5–1,0 см вокруг GTV в течение последних трех фракций до 50,4 Гр [6]. По данным J. Wang et al., 96 % локорегионарных рецидивов возникали в пределах поля облучения, и, значит, они не были бы предотвращены более крупными полями облучения. Таким образом, выбор объема лучевой терапии, а также размеров полей должен быть индивидуальным в зависимости от локализации опухоли в пищеводе и распространенности лимфогенного метастазирования [7].

Выбор схемы химиотерапии напрямую зависит от объективного состояния пациента, а также стратегии лечения. В настоящее время наиболее изучены несколько схем химиотерапии при проведении совместной лучевой терапии. В частности, режим паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин АUC 2 еженедельно во время лучевой терапии подробно изучен в исследовании CROSS. Авторами по итогам 10-летнего наблюдения получены следующие отдаленные результаты: в группе химиолучевой терапии и последующей хирургии умерли 117 из 178 пациентов, в группе только хирургии – 144 из 188 пациентов. Пациенты, получавшие химиолучевую терапию и операцию, имели лучшую 10-летнюю общую выживаемость по сравнению с больными РП из группы хирургии – 38 и 25 % соответственно. Данный протокол входит в стандарт лечения ESMO

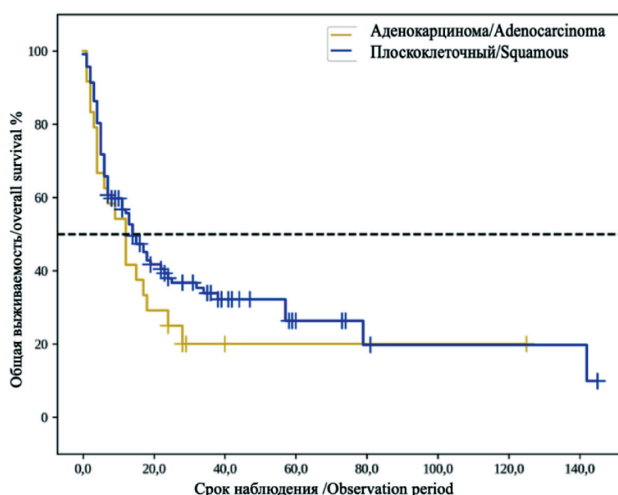


Рис. 9. Общая выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 9. Overall survival depending on the histological type of the tumor. Note: created by the authors

и АОР у пациентов с местнораспространенным раком пищевода [4].

Схема тримодальной терапии CF: цисплатин 75–100 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил длительные инфузии 1000 мг/м²/сут в 1–4-й дни, каждые 4 нед (2 цикла с лучевой терапией и 2 цикла – после), используется с конца XX века. При ее применении, по данным JCOG9516, получены следующие результаты: общая частота ответа составила 68,3 % (41/60), частота полного патоморфологического ответа – 15 % (9/60). Медиана выживаемости – 305,5 сут, 2-летняя выживаемость – 31,5 %. При проспективном анализе схемы CF и паклитаксел + карбоплатин последняя ассоциировалась с большей потерей массы тела, но лучшим патоморфологическим ответом. При этом не получено значимых различий в общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, а также послеоперационной летальности в зависимости от режима химиотерапии [8].

В ранее проведенных исследованиях показано, что комбинация СС, включающая цисплатин – 30 мг/м² 1 раз в нед + капецитабин – 800 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 5-й дни, каждую неделю, в течение 5 нед с лучевой терапией, обладает схожей со схемой CF противоопухолевой и радиосенсибилизирующей активностью, однако меньшей токсичностью. Авторы связывают данный факт с еженедельным введением цисплатина, а также лучшей переносимостью капецитабина по сравнению с 5-фторурацилом. В исследовании F. Chen et. al. медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 24,7 и 30,6 мес соответственно [9].

Мы использовали все три режима химиотерапии, которые продемонстрировали удовлетворительную переносимость пациентов, а также сопоставимые результаты в общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с ранее опубликованными данными.

Вопрос о целесообразности химиолучевой терапии при аденокарциноме пищевода остается дискуссионным. Так, в исследовании CROSS у 42 пациентов с плоскоклеточным РП, получавших химиолучевую терапию, медиана выживаемости составила 81,6 мес, тогда как у 134 пациентов с аденокарциномой пищевода этот показатель равнялся 43,2 мес. При этом частота полного патологического ответа составила 49 и 23 % соответственно [4]. В настоящий момент продолжается набор пациентов в исследование ESOPEC – проспективное многоцентровое исследование фазы III, которое проводится 16 германскими исследовательскими центрами. В исследовании сравнивается режим CROSS с периоперационной химиотерапией по схеме FLOT (4 цикла до и после операции) при аденокарциноме пищевода и кардиоэзофагеальном раке (включая Siewert III). Результаты данного исследования позволят получить определенный ответ об эффективности мультимодального лечения аденокарциномы пищевода [10].

В нашем исследовании хирургическое лечение выполнено у 46 пациентов, выживаемость в данной группе была значимо лучше, чем у больных без операции, наши данные соответствуют многочисленным исследованиям, в которых было продемонстрировано улучшение выживаемости больных РП при включении хирургического этапа в мультимодальное лечение.

В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы сравнивали наблюдение с хирургическим вмешательством у больных РП с полным клиническим ответом после неoadьювантного лечения. В нерандомизированном исследовании II фазы RTOG 0246 проанализированы результаты лечения 41 пациента, которые на первоначальном этапе были оценены как операбельные, и им на первом этапе назначена химиолучевая терапия, далее у 23 пациентов получен полный клинический ответ, у 18 – имелись данные о наличии остаточной опухоли. Пациентам с остаточной опухолью выполнено хирургическое вмешательство, 23 пациента с полным ответом оставлены под строгим динамическим наблюдением. В обеих группах одногодичная общая выживаемость составила 71 %. Показатели 5-летней выживаемости составили 51 %, из них 13 пациентов получили химиолучевую терапию с последующей операцией, 8 пациентов – только ХЛТ [11]. По данным метаанализа, общая выживаемость у пациентов с сCR после химиолучевой терапии, находящихся под активным наблюдением, была сопоставима с аналогичными показателями у пациентов, которым после ХЛТ выполнена стандартная эзофагэктомия. Частота локорегионарных рецидивов в группе с сCR составила 40 %, из них в 95 % случаев удалось выполнить радикальную операцию [12].

В нашем исследовании при оценке показателей выживаемости у больных с полным клиническим ответом и с лечебным патоморфозом IV степени получены данные, которые позволяют сделать выводы об изучении целесообразности выполнения эзофагэктомии у пациентов с сCR. По нашим данным, показатели 3-летней выживаемости у больных с полным патоморфологическим ответом, получавших хирургическое лечение, и у пациентов с полным клиническим ответом после химиолучевого лечения составили 21 и 45 %, при этом значимых различий не получено ($p=0,050$). Следует также учесть, что в раннем послеоперационном периоде при хирургическом лечении умерло 5 пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе хирургического лечения составила 23 %, в группе динамического наблюдения – 49 %, значимых различий не получено ($p=0,103$). Отсутствие различий между группами мы связываем с эффективностью неoadьювантной терапии, а также имеющейся послеоперационной летальностью после эзофагэктомии (5 из 20 больных умерло в раннем послеоперационном периоде).

Таким образом, стратегия «wait&watch» может быть целесообразной в качестве органосохраняющего подхода у пациентов с полным клиническим ответом, поскольку позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов без операции с приемлемыми онкологическими результатами.

Заключение

Сочетание предоперационной ХЛТ с последующей операцией позволяет увеличить пока-

затели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с группой больных, которым была проведена только ХЛТ без операции. При наличии полного клинического ответа целесообразна тактика активного динамического наблюдения. Требуются дальнейшие исследования стратегии «wait&watch» у пациентов с полным клиническим ответом для определения значимых факторов отбора на хирургическое лечение или динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2020*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
2. Shah M.A., Kennedy E.B., Catenacci D.V., Deighton D.C., Goodman K.A., Malhotra N.K., Willett C., Stiles B., Sharma P., Tang L., Wijnhoven B.P.L., Hofstetter W.L. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020; 38(23): 2677–94. doi: 10.1200/JCO.20.00866. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2020; 38(33): 3976.
3. Kumar T., Pai E., Singh R., Francis N.J., Pandey M. Neoadjuvant strategies in resectable carcinoma esophagus: a meta-analysis of randomized trials. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 59. doi: 10.1186/s12957-020-01830-x.
4. Eyck B.M., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., van der Wilk B.J., Shapiro J., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L., van Laarhoven H.W.M., Nieuwenhuijzen G.A.P., Hospers G.A.P., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.B., Busch O.R., Creemers G.M., Punt C.J.A., Plukker J.T.M., Verheul H.M.W., Spillenaar Bilgen E.J., van der Sangen M.J.C., Rozema T., Ten Kate F.J.W., Beukema J.C., Piet A.H.M., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS Study Group. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(18): 1995–2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614.
5. Hulshof M.C.C.M., Geijsen E.D., Rozema T., Oppedijk V., Buijssen J., Neelis K.J., Nuytens J.J.M.E., van der Sangen M.J.C., Jeene P.M., Reinders J.G., van Berge Henegouwen M.I., Thano A., van Hooft J.E., van Laarhoven H.W.M., van der Gaast A. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol*. 2021; 39(25): 2816–24. doi: 10.1200/JCO.20.03697.
6. Luo H.S., Huang H.C., Lin L.X. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2019; 14(1): 178. doi: 10.1186/s13014-019-1386-x.

7. Wang J., Milton D.R., He L., Komaki R., Liao Z., Crane C.H., Minsky B.D., Thall P.F., Lin S.H. Comparison of locoregional versus extended locoregional radiation volumes for patients with nonmetastatic gastro-esophageal junction carcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(3): 518–26. doi: 10.1097/JTO.0000000000000457.
8. Ishida K., Ando N., Yamamoto S., Ide H., Shinoda M. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34(10): 615–9. doi: 10.1093/jjco/hyh107. Erratum in: *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35(2): 108.
9. Chen F., Luo H., Xing L., Liang N., Xie J., Zhang J. Feasibility and efficiency of concurrent chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin versus radiotherapy alone for elderly patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: Experience of two centers. *Thorac Cancer*. 2018; 9(1): 59–65. doi: 10.1111/1759-7714.12536.
10. Hoepfner J., Lordick F., Brunner T., Glatz T., Bronsert P., Röthling N., Schmoor C., Lorenz D., Ell C., Hopt U.T., Siewert J.R. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016; 16: 503. doi: 10.1186/s12885-016-2564-y.
11. Swisher S.G., Moughan J., Komaki R.U., Ajani J.A., Wu T.T., Hofstetter W.L., Kanski A.A., Willett C.G. Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(2): 368–74. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.002.
12. van der Wilk B.J., Eyck B.M., Hofstetter W.L., Ajani J.A., Piessen G., Castoro C., Alfieri R., Kim J.H., Kim S.B., Furlong H., Walsh T.N., Nieboer D., Wijnhoven B.P.L., Lagarde S.M., Lanschot J.J.B.V. Chemoradiotherapy Followed by Active Surveillance Versus Standard Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Ann Surg*. 2022; 275(3): 467–76. doi: 10.1097/SLA.0000000000004930.

Поступила/Received 25.08.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 18.10.2023

Принята к публикации/Accepted 23.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тонеев Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, хирург хирургического торакального отделения, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). E-mail: e.toneev@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий торакальным хирургическим отделением, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2381-5969. ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Деньгина Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, радиотерапевт, онколог, заведующая радиологическим отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-6608-2745.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Мартьянов Александр Александрович, торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). SPIN-код: 6726-7147. ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Гальчин Андрей Викторович, радиотерапевт радиологического отделения, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-9350-6785.

Исаев Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0001-9903-1816.

Фирстов Артемий Алексеевич, студент медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (г. Ульяновск, Россия). ORCID: 0000-0002-2551-9795.

Прохоров Даниил Дмитриевич, студент факультета института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Самара, Россия). ORCID: 0000-0002-0827-0115.

ВКЛАД АВТОРОВ

Тонеев Евгений Александрович: написание текста статьи.

Пикин Олег Валентинович: написание текста: обзор и редактирование.

Денггина Наталья Владимировна: проверка критически важного содержания.

Рябов Андрей Борисович: проверка критически важного содержания.

Мартынов Александр Александрович: обзор публикаций по теме статьи.

Гальчин Андрей Викторович: обработка результатов исследования.

Исаев Дмитрий Николаевич: обработка результатов исследования.

Фирстов Артемий Алексеевич: статистическая обработка данных.

Прохоров Даниил Дмитриевич: статистическая обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Областного клинического онкологического диспансера (Россия, 432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90), протокол № 6 от 10.01.2023 г.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy A. Toneev, MD, PhD, Surgeon of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Cancer Center; Assistant of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). E-mail: e.toneev@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8590-2350.

Oleg V. Pikin, MD, DSc, Head of the Thoracic Surgical Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6871-6804.

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Radiotherapist, Oncologist, Head of Radiotherapy Department, Regional Clinical Cancer Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6608-2745.

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Head of the Department of Thoracoabdominal Cancer Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Deputy General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Alexander A. Martynov, MD, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Cancer Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4662-9886.

Andrey V. Galchin, MD, Radiotherapist of the Radiotherapy Department, Regional Clinical Cancer Center (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9350-6785.

Dmitry N. Isaev, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9903-1816.

Artemiy A. Firstov, student of the Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2551-9795.

Daniil D. Prokhorov, student at the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Samara, Russia). ORCID: 0000-0002-0827-0115.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniy A. Toneev: writing the text of the manuscript.

Oleg V. Pikin: text writing; review and editing.

Natalia V. Dengina: : critical content review.

Andrey B. Ryabov: critical content review.

Alexander A. Martynov: review of publications on the topic of the manuscript.

Andrey V. Galchin: analysis of research results.

Dmitry N. Isaev: analysis of research results.

Artemiy A. Firsto: statistical data analysis.

Daniil D. Prokhorov: statistical data analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Regional Clinical Oncological Dispensary (12, September St., 90, Ulyanovsk, 432017, Russia), protocol No. 6 dated January 10, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.