



Клинический опыт применения радия-223 у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

З.А. Юрмазов¹, Е.А. Усынин¹, А.А. Медведева¹, А.А. Поляков², Н.А. Лушникова¹, В.И. Чернов¹, Л.В. Спирина¹

¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;

²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115

Контакты: Захар Александрович Юрмазов Pzahar76@gmail.com

Введение. Одной из актуальных проблем современной онкологии является рак предстательной железы, заболеваемость которым неуклонно возрастает, несмотря на популяризацию скрининга и ранней диагностики. Отдельно стоит выделить кастрационно-резистентный рак предстательной железы, развивающийся в среднем через 2 года после хирургической или медикаментозной кастрации. Для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) основная цель лечения – увеличение продолжительности жизни при сохранении ее качества. В настоящее время существует несколько опций для терапии мКРРПЖ: химиотерапия, ингибиторы андрогенного сигнала, системная альфа-радиотерапия, а также PARP-ингибиторы для пациентов с наличием герминальных или соматических мутаций генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Использование нескольких последовательных линий в терапии мКРРПЖ приводит к увеличению продолжительности и сохранению качества жизни пациентов. Системная альфа-радиотерапия при мКРРПЖ применяется в мире с 2013 г. – первым препаратом стал радий-223, зарегистрированный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США по результатам исследования III фазы ALSYMPCA. В России радий-223 был зарегистрирован в 2016 г.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии радием-223, а также влияние лечения радием-223 на болевой синдром у пациентов с мКРРПЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 67 пациентов, получивших терапию радием-223 на базе клиники НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского областного онкологического диспансера.

Результаты и заключение. Радий-223 продемонстрировал эффективность для пациентов с мКРРПЖ при хорошей переносимости терапии и положительном влиянии на интенсивность болевого синдрома и качество жизни.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, костный метастаз, радий-223, общая выживаемость, безопасность, качество жизни

Для цитирования: Юрмазов З.А., Усынин Е.А., Медведева А.А. и др. Клинический опыт применения радия-223 у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкоурология 2022;18(1):70–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76.

Clinical experience of using the radium-223 in patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer

Z.A. Yurmazov¹, E.A. Usynin¹, A.A. Medvedeva¹, A.A. Polyakov², N.A. Lushnikova¹, V.I. Chernov¹, L.V. Spirina¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Tomsk Regional Oncology Dispensary; 115 Prospekt Lenina, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Zahar Aleksandrovich Yurmazov Pzahar76@gmail.com

Background. Prostate cancer is one of the actual problems of modern oncology. The incidence of prostate cancer is steadily increasing despite of popularization of screening and early diagnostics. It is worth to highlight separately the castration-resistant prostate cancer which develops on the average 2 years after surgical or medicinal castration. For the patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) the main purpose of treatment is increasing of overall survival

while maintaining the quality of life. Currently there are several treatment options for mCRPC: chemotherapy, inhibitors of androgen receptor pathway, systemic alpha-radiotherapy, PARP-inhibitors for homologous recombination DNA repair deficiency. Using of several sequential lines of mCRPC therapy leads to maintaining the patients' quality of life and increasing its duration. Systemic alpha-radiotherapy is using since 2013 – the first is radium-223 which was approved by Food and Drug Administration according the results of the phase III trial ALSYMPCA. In Russian Federation radium-223 was approved in 2016.

Objective: to evaluate the efficiency and safety of therapy with radium-223 as well as pain response at patients with mCRPC.

Materials and methods. 67 patients were included in this analysis who received radium-223 therapy at Scientific Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences and Tomsk Regional Oncology Dispensary.

Results and conclusion. Radium-223 has demonstrated its efficiency for mCRPC patients with good safety profile and positive pain response and maintaining the QoL.

Key words: castration-resistant prostate cancer, bone metastasis, radium-223, overall survival, safety, quality of life

For citation: Yurmazov Z.A., Usynin E.A., Medvedeva A.A. et al. Clinical experience of using the radium-223 in patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):70–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76.

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В 2020 г. в мире было выявлено 1 414 259 новых случаев РПЖ, что составило 7,3 % от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями. У мужчин РПЖ занимает 2-е место по распространенности (14,1 %) после рака легкого (14,3 %) [1].

В России в 2020 г. зарегистрировано 36 970 новых случаев РПЖ, при этом на момент постановки диагноза IV стадия была у пятой части пациентов (20,6 %) [2]. Несмотря на улучшение и доступность методов диагностики, популяризацию и внедрение регулярного мониторинга уровня простатического специфического антигена (ПСА), заболеваемость РПЖ, в том числе запущенными формами, остается на высоком уровне.

Отдельно стоит выделить кастрационно-резистентный РПЖ (КРППЖ), развивающийся в среднем через 2 года после хирургической или медикаментозной кастрации. КРППЖ определяется по уровню тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л, в сочетании:

- с биохимическим прогрессированием: 3 последовательных повышения уровня ПСА с разницей в 1 нед с увеличением на 50 % в 2 измерениях от надира при уровне ПСА >2,0 нг/мл;
- или с рентгенологическим прогрессированием: появление новых очагов (2 и более новых очага в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST).

Только симптоматическое прогрессирование должно быть поводом для дальнейшего диагностического поиска – одного его недостаточно для установления кастрационной резистентности [3].

Наиболее частой локализацией метастазов при КРППЖ являются кости (90 %), что в большинстве

случаев приводит к развитию выраженного болевого синдрома, патологическим переломам, жизнеугрожающей гиперкальциемии и компрессии спинного мозга. Для данной группы пациентов важной целью лечения, помимо увеличения продолжительности жизни, является также сохранение ее качества и предотвращение инвалидизации.

В настоящее время российским пациентам с метастатическим КРППЖ (мКРППЖ) доступно несколько опций: химиотерапия, ингибиторы андрогенного сигнала, системная альфа-радиотерапия, а также PARP-ингибиторы для пациентов с наличием герминальных или соматических мутаций генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Несмотря на то что оптимальная последовательность назначения препаратов не определена, использование нескольких последовательных линий в терапии мКРППЖ приводит к увеличению продолжительности и сохранению качества жизни пациентов.

Системная альфа-радиотерапия при мКРППЖ применяется в мире с 2013 г. – первым препаратом стал радий-223, зарегистрированный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США по результатам исследования III фазы ALSYMPCA. В России радий-223 был зарегистрирован в 2016 г. Препарат входит во все международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с мКРППЖ. В рекомендациях Ассоциации онкологов России радий-223 фигурирует в терапии 2-й и последующих линий [3]. Однако в рекомендациях Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) препарат разрешен для применения и в 1-й линии у пациентов с изолированными костными метастазами. С 2021 г. эта опция (применение радия-223 в 1-й линии у пациентов с мКРППЖ и только костными метастазами) внесена в рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [4].

В регистрационном исследовании ALSYMPCA (международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы) было продемонстрировано значительное увеличение общей выживаемости (первичная конечная точка) у пациентов с мКРППЖ и костными метастазами при применении радия-223 по сравнению с таковой у пациентов группы плацебо (медиана 14,9 мес против 11,3 мес; отношение рисков (ОР) 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83; $p < 0,001$). Также применение радия-223 значительно увеличило время до первого симптоматического скелетного осложнения (вторичная конечная точка) по сравнению с плацебо (медиана 15,6 мес против 9,8 мес; ОР 0,66; 95 % ДИ 0,52–0,83; $p < 0,001$). Качество жизни (оцениваемое на основании опросника FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)) было значительно лучше сохранено при применении радия-223, чем плацебо, при этом среди пациентов группы радия-223 значительно чаще наблюдалось улучшение оценки по опроснику (25 % против 16 %; $p = 0,02$). Потребность в лучевой терапии по поводу боли в костях в группе радия-223 была на 33 % ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,53–0,85; $p = 0,001$). Подгрупповой анализ также показал, что применение радия-223 увеличивало время до назначения опиоидов на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,46–0,85; $p = 0,002$) [5, 6].

В настоящее время накоплен большой опыт применения радия-223 в реальной клинической практике, который подтверждает выводы рандомизированных исследований об эффективности радия-223 в отношении как увеличения продолжительности жизни, так и снижения болевого синдрома, который является одним из важнейших факторов, влияющих на качество жизни, а также на приверженность пациентов к лечению. В исследовании REASSURE (продолжающееся наблюдательное исследование, 1027 пациентов) была проведена оценка эффективности радия-223 в отношении болевого синдрома и общей выживаемости у пациентов с симптоматическим мКРППЖ. Эффективность в отношении болевого синдрома определялась как улучшение на ≥ 2 балла по опроснику BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form). Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от распространенности процесса (> 20 очагов и ≤ 20 очагов) и необходимости применения опиоидов и лучевой терапии по поводу болевого синдрома. Эффективность радия-223 в отношении болевого синдрома была отмечена у 55 % пациентов, что было признано клинически значимым. Необходимо отметить, что облегчение болевого синдрома наблюдалось вне зависимости от степени распространенности процесса и необходимости применения опиоидов и лучевой терапии. Анальгетический эффект радия-223 возрастал после каждой инъекции и сохранялся после завершения курса терапии (6 инъекций) [7].

В немецком исследовании PARABO (проспективное наблюдательное исследование, 354 пациента, 216 пациентов включены в анализ эффективности в отношении болевого синдрома) была продемонстрирована прямая зависимость эффективности в отношении болевого синдрома от количества полученных пациентом инъекций радия-223: 146 из 216 пациентов получили 5–6 инъекций препарата, 70 – 1–4 инъекции. В группе пациентов, получивших 5–6 инъекций, снижение болевого синдрома наблюдалось у 67 % (98 из 146 пациентов), тогда как в группе пациентов, получивших 1–4 инъекции, – у 43 % (30 из 70 пациентов) [8].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности лечения больных КРППЖ радием-223 в реальной клинической практике онкологов г. Томска.

Материалы и методы

С мая 2018 г. по февраль 2022 г. в клиниках г. Томска лечение радием-223 получили 67 пациентов с КРППЖ с костными метастазами (39 больных – на базе клиники НИИ онкологии Томского НИМЦ, 28 пациентов – на базе Томского областного онкологического диспансера). Средний возраст больных составил 69,7 (54–79) года. Преобладали пациенты с оценкой объективного статуса по шкале ECOG 1 – 48 (71 %) мужчин. Согласно данным исследования iEAP оценка объективного статуса пациента по шкале ECOG является своего рода прогностическим фактором эффективности терапии радием-223: у пациентов с оценкой по шкале ECOG 0 и 1 медиана общей выживаемости была не достигнута и 13 мес соответственно, тогда как у пациентов с ECOG 2 – только 7 мес [9].

У 9 (13,4 %) пациентов регистрировалась картина «суперскана», у 23 (34,3 %) было выявлено более 20 метаболически активных очагов, у 25 (37,3 %) – 6–20 очагов, у 10 (14,9 %) – менее 6 (рис. 1).

Все пациенты до развития кастрационной резистентности получали гормональную терапию под контролем

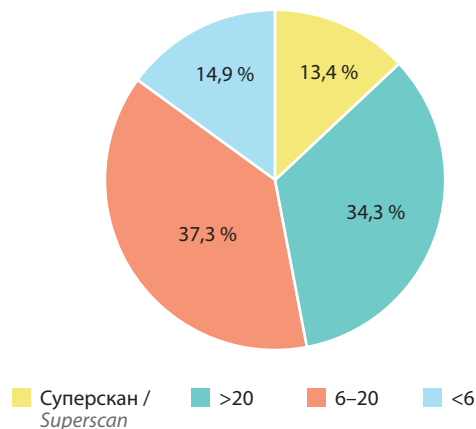


Рис. 1. Распределение пациентов по количеству костных метастазов
Fig. 1. Patients distribution according to number of bone metastasis

уровней ПСА и тестостерона и продолжали получать андрогенную депривацию в течение всего периода лечения радием-223. Радий-223 в 1-й линии терапии мКРРПЖ получали 12 пациентов, во 2-й линии – 25, в 3-й и последующих линиях – 30. При использовании в терапии предыдущей линии таксанов выдерживался интервал 4–6 нед перед назначением радия-223 для полноценного восстановления костномозгового кровообращения.

До начала лечения радием-223 44 (66 %) пациента принимали остеомодифицирующие агенты, 12 (18 %) больным требовалась обезболивающая терапия опиоидами.

Перед каждым введением радия-223 осуществляли гематологический контроль, определяли уровни ПСА и щелочной фосфатазы сыворотки крови, оценивали общее состояние по шкале ECOG, качество жизни по опроснику FACT-P и уровень болевого синдрома по шкале VPI-SF. Контрольную остеосцинтиграфию выполняли через 4–6 нед после последнего введения.

Следует отметить, что мы столкнулись с проблемой отсутствия четких рекомендаций о методах, частоте и сроках выполнения обследований, которые позволяли бы оценить промежуточную эффективность/прогрессию при проведении терапии радием-223. С учетом механизма действия радиофармацевтического препарата рост уровня ПСА на фоне терапии не является достоверным показателем прогрессии, а выполнение контрольных остеосцинтиграфий на этапах терапии не рекомендовано инструкцией по эксплуатации радия-223 в связи с возможным эффектом псевдопрогрессии. В процессе проведения терапии нам приходилось с каждым пациентом индивидуально разрабатывать и осуществлять алгоритм контрольного обследования с учетом совокупности динамически меняющихся клинических данных (уровни ПСА и щелочной фосфатазы, болевой синдром, местные проявления, признаки компрессии спинного мозга и др.), что позволяло нам обосновывать проведение остеосцинтиграфии/магнитно-резонансной томографии/спиральной компьютерной томографии между курсами терапии радием-223 и своевременно констатировать или опровергать прогрессирование заболевания.

Результаты

Полный курс терапии (5–6 инъекций радия-223) получили 47 (70,1 %) пациентов, 4 инъекции – 3 (4,5 %) больных, 17 (25,4 %) пациентов прервали терапию после 1–3 введений радия-223 (рис. 2).

Среди 17 пациентов, прервавших терапию после 1–3 инъекций, 11 (65 %) больных имели признаки опухолевой прогрессии (увеличение количества костных метастазов или появление висцеральных), 5 (29 %) – гематологические противопоказания, 1 (6 %) – отказ от продолжения проведения терапии (рис. 3).

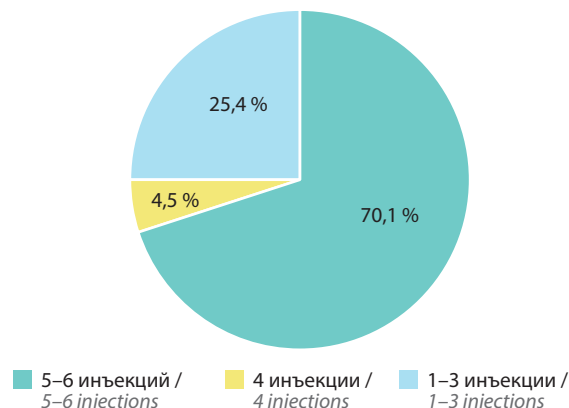


Рис. 2. Распределение пациентов по количеству введенных инъекций
Fig. 2. Patients distribution according to number of injections



Рис. 3. Причины прекращения терапии после 1–3 инъекций
Fig. 3. Reasons for treatment discontinuation after 1–3 injections

В целом терапию радием-223 пациенты переносили удовлетворительно. Нежелательные явления, которые можно связать с терапией, наблюдались у 19 (28 %) пациентов. Преобладали гематологические реакции: анемия III степени отмечена в 3 (4,5 %) случаях, тромбоцитопения III степени – в 2 (3 %). В большей степени они регистрировались у пациентов, которые получали таксаны в предшествующих линиях терапии. В 3 (4,5 %) случаях выявлен остеомиелит нижней челюсти, скорее всего связанный с предшествующей терапией бисфосфонатами. Остальные побочные явления терапии были клинически незначимыми и легко поддавались коррекции.

Для более корректной оценки эффективности проводимой терапии радием-223 пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 20 пациентов, получивших 1–4 введения радиофармацевтического препарата,

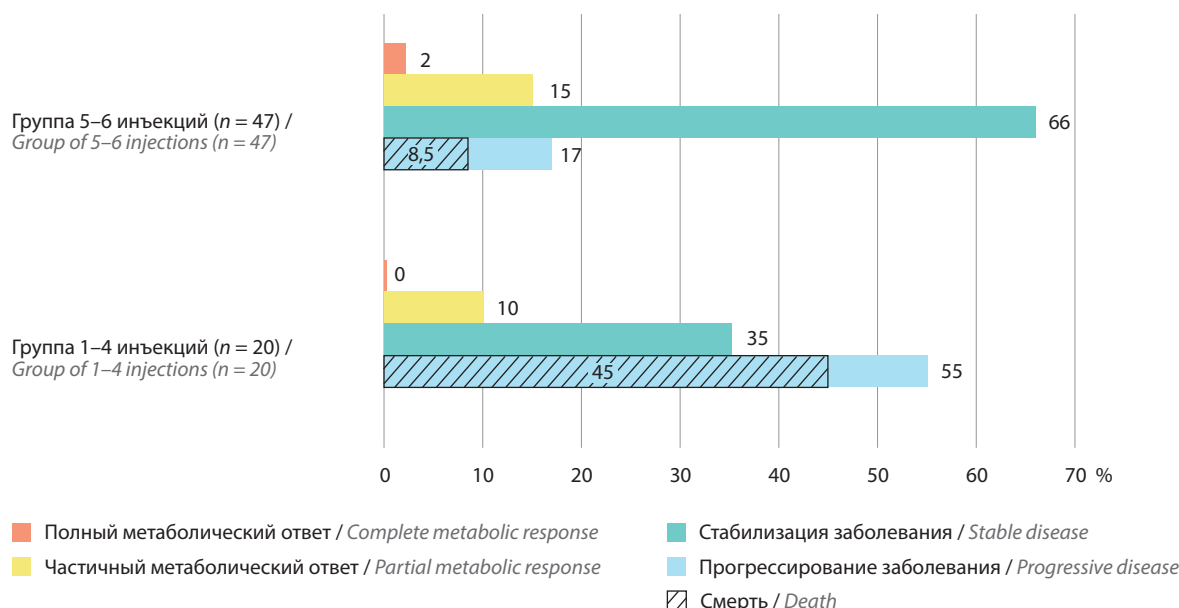


Рис. 4. Эффективность терапии радием-223
 Fig. 4. The efficacy of radium-223 therapy

во 2-ю – 47 больных, которым выполнено 5–6 инъекций радия-223.

В 1-й группе у 2 (10 %) пациентов получен частичный метаболический ответ, у 7 (35 %) – отмечена стабилизация, у 11 (55 %) – имелись признаки прогрессирования заболевания. На середину февраля 2022 г. умерли 9 (45 %) пациентов 1-й группы (рис. 4).

Во 2-й группе у 1 (2 %) пациента зафиксирован полный метаболический ответ, сохраняющийся на протяжении 9 мес. Частичный метаболический ответ получен у 7 (15 %) пациентов, стабилизация – у 31 (66 %), прогрессирование заболевания зафиксировано у 8 (17 %) больных. От прогрессирования заболевания умерли 4 (8,5 %) пациента 2-й группы (см. рис. 4).

Медиана общей выживаемости на момент оценки результатов не достигнута в обеих группах.

На момент начала терапии радием-223 болевой синдром наблюдался у 30 (45 %) пациентов, при этом 12 (18 %) пациентам требовалась терапия опиоидами. В результате терапии радием-223 интенсивность болевого синдрома снизилась у 22 (74 %) пациентов, болевой синдром был купирован полностью у 4 (13 %) больных, у 4 (13 %) пациентов интенсивность болевого синдрома не изменилась. У всех пациентов, нуждающихся в терапии опиоидами, интенсивность болевого синдрома снизилась, при этом

у 3 (25 %) больных опиоиды были отменены, у остальных пациентов была снижена потребность в препаратах.

Заключение

Радий-223 является эффективным препаратом для лечения пациентов с мКРРПЖ. Он увеличивает общую выживаемость пациентов, обладая при этом благоприятным профилем безопасности. Радий-223 входит во все международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с мКРРПЖ. Эффективность радия-223 продемонстрирована в клинических исследованиях и подтверждена при применении в реальной клинической практике. Помимо увеличения продолжительности жизни пациентов с мКРРПЖ использование радия-223 приводит к снижению выраженности болевого синдрома, что, в свою очередь, улучшает качество жизни пациентов и повышает их приверженность к лечению.

Препарат прочно вошел в повседневную клиническую практику. Тем не менее остаются требующие более пристального внимания и научно-практических дискуссий вопросы, касающиеся единого протокола оценки эффективности терапии радием-223 в процессе проведения курса и после него, а также назначения последующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы», 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. [Clinical Guidelines “Prostate Cancer”, 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. (In Russ.)].
4. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021;(том 11):33. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical Guidelines for the treatment of prostate cancer. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2*, 2021; (Vol. 11):33. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33.
5. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
6. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
7. Higano C., Dizdarevic S., Sundar S. et al. Pain efficacy with Radium-223 (Ra-223) in the REASSURE global, prospective, observational study of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Poster presented at ESMO Congress, September 16–21, 2021 (Virtual).
8. Palmedo H., Ahmadzadehfahar H., Eschmann S. et al. Pain efficacy with radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the PARABO observational study. Poster presented at ESMO Congress, September 16–21, 2021 (Virtual).
9. Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.

Вклад авторов

З.А. Юрмазов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Усынин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 А.А. Медведева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.А. Поляков, Н.А. Лушников: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 В.И. Чернов: разработка дизайна исследования;
 Л.В. Спирина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Z.A. Yurmazov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 E.A. Usynin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 A.A. Medvedeva: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.A. Polyakov, N.A. Lushnikova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 V.I. Chernov: developing the research design;
 L.V. Spirina: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5629-8908>
 Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>
 А.А. Медведева / A.A. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-5840-3625>
 А.А. Поляков / A.A. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-3078-091X>
 Н.А. Лушников / N.A. Lushnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0101>
 В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>
 Л.В. Спирина / L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Протокол № 197 от 26.05.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk Regional Oncology Dispensary. Protocol No. 197 dated 26.05.2018.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.02.2022. Принята к публикации: 22.02.2022.

Article submitted: 02.02.2022. Accepted for publication: 22.02.2022.