

Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукционной иммунополихимиотерапии

А.С. Ноздричева, И.Б. Лысенко, Н.К. Гуськова, М.А. Коновальчик, А.А. Маслов, Е.В. Шалашная
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037
Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Контакты: Анастасия Сергеевна Ноздричева anozdis@mail.ru

Цель исследования – изучить динамику уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на этапе индукционной иммунополихимиотерапии (ПХТ) у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Материалы и методы. В исследование были включены 39 пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получавшие специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). Пациентам проводилась индукционная ПХТ по схеме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) с поддерживающей терапией (аллопуринол). Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и 21-й день 1-го цикла ПХТ. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based). Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты. До начала ПХТ (0 ч) пациенты были разделены на 2 группы по уровню СКФ: группа А – пациенты со СКФ >90 мл/мин/1,73 м²; группа Б – пациенты со СКФ <90 мл/мин/1,73 м². У пациентов группы А не отмечено статистически значимых изменений в уровне СКФ в процессе проведения ПХТ. Пациенты группы Б острее реагировали на введение ПХТ, что проявлялось в еще большем снижении уровня СКФ на 48 ч лечения, а на 120 ч показатель СКФ приближался к оптимальным значениям. На 21-й день от начала курса ПХТ исследуемый показатель возвращался к начальным значениям на 0 ч. Далее пациенты групп были разделены на подгруппы в зависимости от стадии заболевания: в группе А было 12 пациентов с I–II стадиями и 15 – с III–IV; в группе Б оказалось равное число пациентов с I–II и III–IV стадиями – по 6 человек. В группе А у пациентов с I–II и III–IV стадиями до начала ПХТ (0 ч) и в процессе проводимого лечения различий в СКФ не отмечено. В группе Б пациенты с I–II и III–IV стадиями до начала ПХТ имели схожую СКФ, а в ходе проведения лечения отражали отмеченную ранее общегрупповую тенденцию в динамике уровня СКФ.

Заключение. У пациентов с изначально сниженной СКФ наблюдается дальнейшее, еще более выраженное ее уменьшение в ходе проводимой ПХТ. Отсутствие статистически значимых различий в уровне СКФ в зависимости от стадии заболевания позволяет сделать вывод о ведущей роли не столько стадии заболевания и объема опухоли, сколько изначально функционального статуса почек в развитии почечной дисфункции у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при проведении терапии по схеме R-CHOP.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунополихимиотерапия, R-CHOP, скорость клубочковой фильтрации, почечная дисфункция

Для цитирования: Ноздричева А.С., Лысенко И.Б., Гуськова Н.К. и др. Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапе индукционной иммунополихимиотерапии. Онкогематология 2023;18(3):78–83. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-78-83

Glomerular filtration rate dynamics in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunopolychemotherapy

A.S. Nozdricheva, I.B. Lysenko, N.K. Guskova, M.A. Konovalchik, A.A. Maslov, E.V. Shalashnaya

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Anastasia Sergeevna Nozdricheva anozdis@mail.ru

Aim. To study the glomerular filtration rate (GFR) dynamics during induction immunopolychemotherapy (PCT) in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma.

Materials and methods. The study included 39 patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma who received specialized treatment in oncohematology department of National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don). Patients underwent induction PCT according to the R-CHOP (rituximab, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) regimen with accompanying therapy (allopurinol). Blood sampling was carried out at 0, 24, 48, 72, 120 hours and 21 days of the 1st PCT cycle. GFR was calculated using the SKD-EPIcre formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based). Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 23 program.

Results. According to the GFR level before the start of chemotherapy (0 hours), the patients were divided into two groups: group A with GFR >90 ml/min/1.73 m² and group B with GFR <90 ml/min/1.73 m². In group A, there were no significant dynamic changes in the GFR level during PCT. Group B patients reacted more acutely to the administration of PCT, which was manifested in an even greater decrease in the GFR level at 48 hours of PCT, and at 120 hours of PCT, the GFR approached the optimal values. On the 21st day from the start of the 1st PCT course, the studied indicator returned to its initial values at 0 hour. Further, the patients of these groups were divided into subgroups depending on the disease stage: group A consisted of 12 people with stages I–II and 15 people with stages III–IV. In group B, there were an equal number of patients with stages I–II and III–IV – 6 people. In group A, in patients with stages I–II and III–IV before the start of PCT (0 hours) and during PCT, there were no differences in the GFR level dynamics. In group B, patients with stages I–II and III–IV had similar GFR before the start of PCT, and during treatment, they reflected the previously noted general group trend in GFR level dynamics.

Conclusion. The study found that in patients with initially low GFR level, a further, even more pronounced decrease in GFR during PCT is observed. At the same time, the absence of significant differences in GFR level depending on disease stage allows us to conclude that the leading role is not so much the stage of the disease and tumor volume, but rather the initial functional status of the kidneys in the development of renal dysfunction in patients with diffuse large B-cell lymphoma during R-CHOP therapy.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, immunopolychemotherapy, R-CHOP, glomerular filtration rate, renal dysfunction

For citation: Nozdricheva A.S., Lysenko I.B., Guskova N.K. et al. Glomerular filtration rate dynamics in patients with diffuse large B-cell lymphoma during induction immunopolychemotherapy. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):78–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-78-83

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является высокоагрессивной и самой часто встречающейся неходжкинской лимфомой и составляет около 25–50 % всех случаев неходжкинских лимфом. Проводимая иммунополихимиотерапия (ПХТ) по схеме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) у больных ДВКЛ позволяет достичь общей 5-летней выживаемости 85,7 % и беспрогрессивной выживаемости 75,5 % [1]. Использование таргетной терапии и блокировки иммунных контрольных точек позволило значительно увеличить выживаемость [2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении онкологических заболеваний, по-прежнему остается актуальной проблема токсичности противоопухолевой терапии [3], к наиболее значимым осложнениям которой относят поражение почек.

Поражение почек может приводить к повышению концентрации лекарственных препаратов и, как следствие, к усилению токсических эффектов, увеличению сроков госпитализации и ухудшению качества жизни пациентов. Однако вопрос развития дисфункции почек и динамики ее биохимических маркеров у пациентов с ДВКЛ в литературе освещен слабо, преимущественно на примере отдельных клинических случаев.

Цель исследования — изучить динамику уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на этапе ин-

дукционной ПХТ у пациентов с впервые выявленной ДВКЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 39 больных (18 женщин, 21 мужчина) с впервые выявленной ДВКЛ, получавшие специализированное лечение на базе отделения онкогематологии НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) в 2021 г. Средний возраст пациентов составил 56,6 ± 2,2 года.

Пациентам проводилась индукционная ПХТ по схеме R-CHOP с сопроводительной терапией (аллопуринол 300 мг/сут). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Забор крови осуществляли в 0, 24, 48, 72, 120 ч и 21-й день 1-го цикла ПХТ.

Концентрацию сывороточного креатинина определяли энзиматическим методом (VITROS 5600, США), СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based) [4].

Для статистического анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics 23. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных признаков вычисляли среднее значение (M) ± стандартную ошибку (m). Для оценки различий применяли

параметрический критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от уровня СКФ до начала ПХТ пациенты были разделены на 2 группы: группа А – 27 пациентов со СКФ >90 мл/мин/1,73 м² (средний возраст $53,0 \pm 2,6$ года); группа Б – 12 пациентов со СКФ <90 мл/мин/1,73 м² (средний возраст $70,0 \pm 2,0$ года). В группе А уровень СКФ составил $104,2 \pm 1,9$ мл/мин/1,73 м², тогда как в группе Б СКФ была ниже на 34,8 % – $67,9 \pm 3,1$ мл/мин/1,73 м² (см. рисунок), что соответствует стадии С2 хронической болезни почек по классификации KDIGO [4].

В группе А не отмечено статистически значимых изменений в уровне СКФ в процессе проведения ПХТ (см. рисунок).

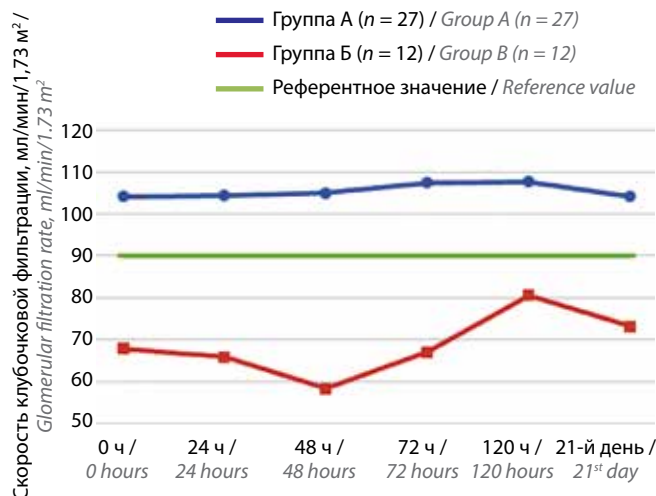
В группе Б на 2-й день (48 ч) от начала курса ПХТ наблюдалось снижение на 14 % СКФ от исходных значений (0 ч) – $58,3 \pm 2,0$ мл/мин/1,73 м². Однако на 5-й день (120 ч) уровень СКФ на 19 % превышал исходные значения – $80,6 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м². К 21-му дню уровень СКФ возвращался к начальным значениям и составил $73,2 \pm 6,4$ мл/мин/1,73 м² (см. рисунок).

Далее пациенты групп А и Б были разделены на подгруппы в зависимости от стадии заболевания для оценки возможного влияния распространенности опухолевого процесса на развитие почечной дисфункции. Группу А составили 12 пациентов с I–II стадиями (средний возраст – $53,5 \pm 13,6$ года) и 15 пациентов с III–IV стадиями (средний возраст – $52,5 \pm 11,3$ года). В группе Б оказалось равное число пациентов с I–II

и III–IV стадиями – по 6 человек (средний возраст – $73,3 \pm 4,3$ и $66,7 \pm 3,8$ года соответственно).

В группе А до начала ПХТ (0 ч) у пациентов с I–II и III–IV стадиями не отмечено статистически значимых различий по уровню СКФ, который находился в пределах референтных значений и составил $104,8 \pm 3,3$ и $103,7 \pm 2,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Различий в динамике СКФ в процессе проводимой ПХТ не выявлено (см. таблицу).

В группе Б пациенты с I–II и III–IV стадиями до начала ПХТ имели схожий уровень СКФ – $66,3 \pm 4,5$



Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Glomerular filtration rate dynamics during induction immunopolychemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Уровень скорости клубочковой фильтрации на этапе индукционной иммунополихимиотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от стадии заболевания, мл/мин/1,73 м²

Glomerular filtration rate during induction immunopolychemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma depending on disease stage, ml/min/1.73 m²

Точка измерения Measuring point	Группа А Group A		Группа Б Group B	
	I–II стадии (n = 12) Stage I–II (n = 12)	III–IV стадии (n = 15) Stage III–IV (n = 15)	I–II стадии (n = 6) Stage I–II (n = 6)	III–IV стадии (n = 6) Stage III–IV (n = 6)
0 ч 0 hours	104,8 ± 3,3	103,7 ± 2,1	66,3 ± 4,5	69,7 ± 2,2
24 ч 24 hours	105,6 ± 5,6	103,3 ± 2,2	69,6 ± 3,9	62,2 ± 2,0
48 ч 48 hours	104,1 ± 3,9	105,8 ± 2,6	57,2 ± 1,7*	59,5 ± 2,8*
72 ч 72 hours	108,5 ± 4,2	106,7 ± 2,4	65,0 ± 5,1	69,0 ± 1,4
120 ч 120 hours	107,8 ± 4,2	107,5 ± 2,2	77,08 ± 4,3*	83,0 ± 1,9*
21-й день 21st day	107,3 ± 4,4	102,9 ± 2,5	74,14 ± 6,0	72,2 ± 8,8

*Статистически значимые различия по сравнению со значением в 0 ч в этой группе ($p < 0,05$).

*Statistically significant differences compared to 0 point in this group ($p < 0.05$).

и $69,7 \pm 2,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно. В ходе проведения лечения у всех пациентов отмечалась ранее общегрупповая тенденция в динамике СКФ, выражающаяся в ее снижении на 3-й день ПХТ до $57,2 \pm 1,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у пациентов с I–II стадиями и $59,5 \pm 2,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ — у пациентов с III–IV стадиями. На 5-й день ПХТ у пациентов обеих подгрупп наблюдалось возрастание СКФ до $77,08 \pm 4,3$ и $83,0 \pm 1,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно (см. таблицу).

Таким образом, изменений уровня СКФ в зависимости от стадии заболевания в нашем исследовании не выявлено.

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с изначально нормальной функцией почек не наблюдалось изменений в СКФ. Однако больные с уже сниженным уровнем СКФ до начала лечения острее реагировали на введение ПХТ, что проявлялось в еще большем снижении СКФ на 2-й день лечения. К 5-му дню ПХТ показатель СКФ приближался к оптимальным значениям. На 21-й день от начала курса ПХТ исследуемый показатель возвращался к начальным значениям на 0 ч (см. рисунок).

Эффективное применение противоопухолевых препаратов невозможно без профилактики и коррекции их токсических воздействий. Известно, что доксорубин может вызывать раннее повреждение клубочков и отсроченное повреждение канальцев, циклофосфамид — дистальных отделов канальцев, а винкристин и циклофосфамид, в свою очередь, могут провоцировать развитие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона [5]. Также при высокоагрессивных лимфомах встречается опухолеассоциированная кристаллическая нефропатия, обусловленная отложением кристаллов мочевой кислоты в просвете канальцев, освобождающейся в результате быстрой гибели опухолевых клеток [6]. Своевременное выявление органных нарушений и проведение сопроводительной терапии — залог достижения благоприятного исхода лечения.

Для выявления дисфункции почек общепринятым маркером считаются концентрация креатинина в крови и расчет СКФ. Тем не менее данных по анализу динамики уровня креатинина и СКФ у пациентов с ДВКЛ при проведении ПХТ в литературе не встречается. Проводимые исследования преимущественно направлены на оценку общей эффективности и токсичности

ПХТ [7] и высокодозной химиотерапии [8]. В работе Б.Т. Джумабаевой и соавт. проводились гистологическое, иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное и электронно-микроскопическое исследования нефробиоптата пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, в результате чего было установлено, что морфологические изменения в почках не всегда сопровождаются наличием клинической картины. При этом даже при незначительной клинической симптоматике возможны выраженные патоморфологические изменения почек [9]. В исследовании И.А. Горюшиной и соавт. отмечена связь уровня маркеров почечного повреждения (цистатина С, KIM-1, интерлейкина 18, NGAL и L-FABR) с клиническим состоянием пациентов, эффективностью и переносимостью химиотерапевтического лечения множественной миеломы [10].

Нами было проведено исследование по изучению динамики уровня СКФ как маркера почечной дисфункции у пациентов с ДВКЛ на этапе индукции ПХТ. При рассмотрении динамики СКФ в зависимости от стадии онкологического процесса статистически значимых различий не выявлено. С другой стороны, отмечена более острая реакция на проведение курса ПХТ у пациентов с изначально сниженным уровнем СКФ, наиболее проявляющаяся на 2-й день от начала лечения. В результате нефропротекторного действия сопроводительной терапии к 5-му дню курса наблюдалось повышение СКФ практически до значений нормы, но данный эффект носил транзиторный характер, и на 21-й день уровень СКФ вернулся к начальному на 0 ч ПХТ.

Заключение

В ходе исследования выявлено, что у пациентов с изначально сниженной СКФ наблюдается дальнейшее еще более выраженное ее уменьшение в ходе проводимой ПХТ. При этом отсутствие статистически значимых различий в уровне СКФ в зависимости от стадии заболевания позволяет сделать вывод о ведущей роли не столько стадии заболевания и объема опухоли, сколько изначально функционального статуса почек в развитии почечной дисфункции у пациентов с ДВКЛ при проведении терапии по схеме R-CHOP. Полученные данные подтверждают необходимость оценки исходного функционального состояния почек для выбора правильной тактики и оценки интенсивности лечения больных ДВКЛ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H. et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994
2. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. Южно-российский онкологический журнал 2020;1(1):43–59. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: Current advances. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2020; 1(1):43–59. (In Russ.). DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4
3. Кит О.И., Минкин В.И., Лукбанова Е.А. и др. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с потенциальным противоопухолевым действием. Бюллетень сибирской медицины 2022;21(2):60–6. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
Kit O.I., Minkin V.I., Lukbanova E.A. et al. Evaluation of cytotoxic activity and toxicity of a tropolones derivative with potential antitumor activity. *Bulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(2):60–6. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66
4. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2017. Pp. 1–116.
5. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2017;7(3s2):540–52. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-540-552
Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmukov I.A. Practical recommendations for the correction of anticancer drugs nephrotoxicity. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines* 2017;7(3s2):540–52. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-540-552
6. Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Матсуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. Нефрология 2018;22(5):17–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24
Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney injury in cancer therapy. *Nefrologiya = Nephrology* 2018; 22(5):17–24. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24
7. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015». *Онкогематология* 2021;16(3):86–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94
Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):86–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94
8. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М. и др. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(4):177–83. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183
Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M. et al. Late nephrotoxicity of modified program NHL-BFM-90 in adult patients poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2016;61(4):177–83. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183
9. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопротеративных заболеваниях. *Онкогематология* 2017;12(1):44–54. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54
Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S., Varshavsky V.A. et al. Clinical, laboratory, and morphological characteristics of kidney damage in lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):44–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-44-54
10. Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Зудерман Н.Е. и др. Показатели повреждения почек у больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018;63(12):741–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-12-741-749
Goroshinskaya I.A., Franzintz E.M., Zuderman N.E. Indicators of kidney damage in patients with multiple myeloma in the process of chemotherapeutic treatment. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(12):741–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-12-741-749

Вклад авторов

А.С. Ноздричева: сбор, систематизация и анализ полученных данных, написание текста статьи;
И.Б. Лысенко: научное руководство, научное редактирование текста;
Н.К. Гуськова, А.А. Маслов: научное редактирование текста;
М.А. Коновальчик: сбор клинического материала;
Е.В. Шалашная: систематизация данных.

Authors' contributions

A.S. Nozdricheva: collection, systematization and analysis of the obtained data, article writing;
I.B. Lysenko: scientific guidance, article scientific editing;
N.K. Guskova, A.A. Maslov: article scientific editing;
M.A. Konovalchik: collection of clinical material;
E.V. Shalashnaya: systematization of data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Ноздричева / A.S. Nozdricheva: <https://orcid.org/0000-0003-3336-9202>
И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>
Н.К. Гуськова / N.K. Guskova: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>
М.А. Коновальчик / M.A. Konovalchik: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России. Протокол № 5 от 16.03.2021.

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 National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 5 dated 16.03.2021.

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