

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-006.61

Мусин Ш.И.^{1,2}, Султанбаев А.В.¹, Меньшиков К.В.^{1,2}, Аббасова Р.Р.¹, Осокин С.В.¹, Шарафутдинова Н.А.¹

РОЛЬ ГАСТРОСТОМИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГОРТАНОГЛОТКИ С ЯВЛЕНИЯМИ ДИСФАГИИ

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер»

Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Введение. Ежегодно в Российской Федерации злокачественные новообразования гортаноглотки диагностируется у 4500 пациентов. В 85% случаев диагноз устанавливается на 3 и 4 стадии заболевания. Одногодичная летальность среди пациентов достигает 41% [Каприн А.Д.] Локализация опухоли в гортаноглотке часто до начала лечения может вызвать проблемы с питанием. Многие пациенты к моменту обращения в клинику имеют выраженные нарушения акта глотания и как следствие алиментарные нарушения.

Цель. Оценить прогностическую роль гастростомии на результаты лечения пациентов с раком гортаноглотки стадии T2-4N0-2M0 осложненной дисфагией 3-4 степени.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 65 пациентов раком гортаноглотки T3-4N1-2M0 обратившихся в ГАУЗ РКОД МЗ РБ в 2018-2019 гг., у которых на момент обращения за медицинской помощью были отмечены явления дисфагии. Из 65 пациентов на момент обращения в ГАУЗ РКОД МЗ РБ у 67,7% (44/65) отмечена дисфагия 1-2 степени, 3 и 4 степени дисфагии наблюдались 32,3% (21/65) пациентов. При анализе бессобытийной 1 годичной выживаемости в группе исследования пациентов, завершивших полное лечение рецидив установлен у 44,4% (4/9), в группе наблюдения данный показатель составил 66,7% (4/6). С учетом ECOG данным пациентам проводилась паллиативная химиотерапия в режиме цисплатин 75–100 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м², 2-4 курса химиотерапии далее цетуксимаб в монорежиме. В группе исследования медиана длительности паллиативной лекарственной терапии составила 6,7 мес., тогда как в контрольной группе составило только 4,2 мес. (p=0,042). Основная причина низкой длительности лекарственной терапии в группе наблюдения явилось снижение показателя ECOG в связи с выраженными алиментарными нарушениями. При анализе общей выживаемости с момента начала паллиативной лекарственной терапии в исследуемой группе медиана выживаемости составила 8,5 месяцев, тогда как в контрольной группе всего 5 месяцев (p=0,02).

Заключение. Пациентам со злокачественными новообразованиями гортаноглотки с местнораспространенными стадиями осложненные дисфагией выполнение гастростомии имеет важное прогностическое значение как для специального так и паллиативного лечения.

Ключевые слова: рак гортаноглотки, дисфагия, гастростомия, паллиативная лекарственная терапия

Introduction. Every year in the Russian Federation, malignant neoplasms of the laryngopharynx are diagnosed in 4,500 patients. In 85% of cases, the diagnosis is made at stages 3 and 4 of the disease. One-year mortality among patients reaches 41% [Kaprin AD] Localization of the tumor in the laryngopharynx often before treatment can cause nutritional problems. And many patients, by the time they go to the clinic, have pronounced disorders of the act of swallowing and, as a consequence, alimentary disorders.

Purpose. To assess the prognostic role of gastrostomy on the results of treatment of patients with stage T2-4N0-2M0 laryngopharyngeal cancer complicated by grade 3-4 dysphagia.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 65 patients with laryngopharyngeal cancer T3-4N1-2M0 who applied to GAUZ RKOD of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan in 2018-2019, who had symptoms of dysphagia at the time of seeking medical help, was carried out. Of 65 patients at the time of contacting GAUZ RKOD MH RB, 67.7% (44/65) had grade 1-2 dysphagia, 3 and 4 degrees of dysphagia were observed in 32.3% (21/65) patients. When analyzing an event-free 1-year survival rate in the study group of patients who completed full treatment, relapse was established in 44.4% (4/9), in the observation group, this indicator was 66.7% (4/6). Taking into account ECOG, these patients underwent palliative chemotherapy with cisplatin 75–100 mg / m² IV on the 1st day + 5-fluorouracil 1000 mg / m² / day. i.v. 96 - hour infusion on days 1–4, every 3 weeks. + cetuximab 400 mg / m² (loading dose), then 250 mg / m², 2-4 courses of chemotherapy, then cetuximab in mono mode. In the study group, the median duration of palliative drug therapy was 6.7 months, while in the control group it was only 4.2 months. (p = 0.042). The main reason for the low duration of drug therapy in the observation group was a decrease in the ECOG index due to severe alimentary disorders. When analyzing overall survival from the start of palliative drug therapy in the study group, the median survival rate was 8.5 months, while in the control group it was only 5 months (p = 0.02).

Conclusion. For patients with malignant neoplasms of the laryngopharynx with locally advanced stages complicated by dysphagia, gastrostomy is of great prognostic value for both special and palliative treatment.

Key words: laryngopharyngeal cancer, dysphagia, gastrostomy, palliative drug therapy

Мусин Ш.И. — к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6 ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО БГМУ.

Султанбаев А.В. — к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.

Меньшиков К.В. — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО БГМУ, врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.

Осокин С.В. - врач-онколог хирургического отделения №6 ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.

Шарафутдинова Н.А. - врач-онколог хирургического отделения №6 ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.

Аббасова Р.Р. — к.м.н., заведующая радиологическим отделением №2 ГАУЗ Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ.

Введение

Ежегодно в Российской Федерации злокачественные новообразования гортаноглотки диагностируется у 4500 пациентов. В 85% случаев диагноз устанавливается на 3 и 4 стадии заболевания. Одногодичная летальность среди пациентов достигает 41% [Каприн А.Д.]. Локализация опухоли в гортаноглотке часто до начала лечения может вызвать проблемы с питанием. И многие пациенты к моменту обращения в клинику имеют выраженные нарушения акта глотания и как следствие алиментарные нарушения [Van den Berg, Ravasco P.]. Даже несмотря на то что химиолучевая/лучевая терапия хорошо зарекомендовала себя как метод лечения запущенного рака гортаноглотки с удовлетворительными онкологическими и функциональными результатами, эти методы лечения увеличивают риски дисфагии у пациентов без клинических симптомов и нарастание дисфагии при наличии данных симптомов [García-Peris P, Lawson JD]. Среди основных осложнений химиолучевой/лучевой терапии - острые токсические эффекты и отсроченные неблагоприятные функциональные последствия. В остром периоде - мукозит, ксеростомия, дисфагия могут привести к снижению приема пищи и ведущий к потере веса,

недоеданию, обезвоживанию и необходимости перерывов в лечении [Forastiere, Геворков АР]. В долгосрочной перспективе поздние последствия лучевой терапии, включая фиброз шеи и глотки, также могут привести к хронической дисфагии и аспирации [Hutcheson KA].

И одна из основных задач современной онкологии это адекватная поддерживающая терапия для обеспечения высокого качества жизни в процессе лечения основного заболевания и после. Адекватное питание и нутритивная поддержка является обязательным компонентом комплексной терапии сопровождения. Несомненно невозможность адекватного приема пищи для пациентов с опухолевым стенозом начального отдела пищеварительного тракта требует выполнения гастростомии до начала лечения [Silander E]. Это не только снижает потерю веса, но снижает количество обращений за медицинской помощью в целом [Hughes BG, Baschnagel AM]. Гастростомия позволяет подготовить пациента к началу специального лечения, обеспечить адекватное питание в процессе лечения, сохранить питание после завершения лечения и до полного восстановления питания через рот.

Цель

Оценить прогностическую роль гастростомии на результаты лечения пациентов с раком гортаноглотки стадии T2-4N0-2M0 осложненной дисфагией 3-4 степени.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 65 пациентов раком гортаноглотки T3-4N1-2M0 обратившихся в ГАУЗ РКОД МЗ РБ в 2018-2019 гг., у которых на момент обращения за медицинской помощью были отмечены явления дисфагии. У всех пациентов был верифицированный плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Гендерное распределение: мужчин - 41, женщин - 24. Средний возраст составил 65,4 лет (Таблица 1).

Пациентам проведена оценка степени дисфагии, индекса массы тела (ИМТ), сроков возникновения дисфагии, потерю веса с начала заболевания и на момент обращения в лечебное учреждение (Таблица 2). В группе пациентов с дисфагией 3-4 степени была проведена гастростомия 12 пациентам. В дальнейшем проведен анализ сроков начала лечения, видов лечения в группах с пациентами с гастростомией и без нее (Таблица 3).

Лечение проводилось по 2 схемам: 2 курса индукционной терапии с последующей лучевой/химиолучевой терапией или лучевой/химиолучевой

терапии. Индукционная терапия проводилась по общепринятой схеме доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + фторурацил 1000 мг/м² /сут в 1–4-й дни, всего 2 курса. Далее проводилась лучевая или химиолучевая терапия на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы 66–70 Грей (Гр) со стандартным фракционированием (2 Гр / сут). В случае химиолучевой терапии пациентам вводили цисплатин 100 мг/м² 1,22,43 дни, биолучевой терапии цетуксимаб 400 мг/м² за 7 дней до начала лучевой терапии, далее 250 мг/м² еженедельно.

Пациенты, получавшие лучевую/химиолучевую/биолучевую терапию, регулярно наблюдались в специалистами радиологами, онкологами опухолей головы и шеи, включая оценку индекса массы тела, показателей крови. Питание через гастростомическую трубку было назначено пациентам, которые не могли получать адекватное пероральное питание или поддерживать вес. Пациентам было рекомендовано придерживаться полноценной пероральной диеты без или с использованием гастростомы. Случаев установки носопищеводного зонда не было.

Статистический анализ проводился с использованием AnalystSoft Inc., StatPlus:mac - программа статистического анализа. Версия 7. См. www.analystsoft.com/ru/.

Таблица 1

Данные пациентов включенных в анализ

Характеристика	Количество
Всего	65
Мужчины	41
Женщины	24
Стадия Т	
Т1	-
Т2	4
Т3	35
Т4	26
Стадия N	
N0	18
N1	24
N2	23
Стадия	
I	-
II	2
III	35
IV	28

Таблица 2

Данные пациентов включенных в анализ

Дисфагия	65
1	24
2	20
3	15
4	6
ИМТ (ВОЗ)	65
Менее 16 выраженный дефицит массы тела	3
16-18,5 дефицит масса тела	6
18,5-25 Норма	44
25-30 Избыточная масса тела	7
30-35	4
35-40	1
Сроки возникновения дисфагии	65
1-3 мес	15
3-6 мес	25
6-9 мес	17
Более 9 мес	8
Снижение веса	65
1-5 кг	24
5-10 кг	30
Более 10 кг	11

Таблица 3

Данные пациентов с дисфагией 3 и 4 степени

	Исследуемая группа (гастростомия), N=12	Контрольная группа (без гастростомы), N=9
Мужчины	4	4
Женщины	8	5
Стадия Т		
Т1	-	-
Т2	-	-
Т3	5	3
Т4	7	6
Стадия N		
N0	2	3
N1	6	3
N2	4	3
Стадия		
I	-	-
II	-	-
III	4	3
IV	8	6
ECOG		
0		
1	9	7
2	3	2
Не завершили лечение	3	3
Лечение	9	6
2 курса НПХТ+ лучевая терапия	3	1
2 курса НПХТ+ химиолучевая терапия	1	-
Лучевая терапия	3	4
Химиолучевая терапия	2	2
С цисплатином	1	1
С цетуксимабом	2	1

Результаты и обсуждение

Из 65 пациентов на момент обращения в ГАУЗ РКОД МЗ РБ у 67,7% (44/65) отмечена дисфагия 1–2 степени, 3 и 4 степени дисфагии наблюдались 32,3% (21/65) пациентов. По данным результата исследования Larsson что проблемы с питанием были у отмечены у 44% пациентов с опухолями головы и шеи до начала лечения, а после 3 недель лучевой терапии проблемы с приемом пищи уже наблюдались у 80% пациентов [Larsson M]. Douglas также отмечает что дисфагия является одной из важнейших прогностических факторов прогноза [Douglas C]. Trajkovic-Vidakovic M в системном обзоре также отмечено, что дисфагия является независимым негативным прогностическим фактором [Trajkovic-Vidakovic M]. При анализе сроков возникновения дисфагии у большинства пациентов 38,5% (25/65) возникли в сроки от 3 до 6 месяцев, далее у 26,2% (17/65) в сроки от 6 до 9 месяцев, у 23% (15/65) в пределах 3 месяцев и у 12,3% (8/65) в сроки более 9 месяцев. Таким образом, в целом 76,9% (50/65) пациентов отмечали затруднения с глотанием в сроки более чем в 3 месяцев с момента появления первых симптомов. Так у 86,7% (13/15) пациентов с дисфагией 3 степени сроки появления симптомов дисфагии варьировал в пределах 6–9 месяцев, в группе пациентов с дисфагией 4 степени у 83,3% (5/6) пациентов длительность проблем с приемом пищи составил более 9 месяцев. В исследовании Tikka дисфагия сроком более 3 недель являлся независимым прогностическим фактором [Tikka T].

По данным анализа ИМТ только у 13% (9/65) пациентов отмечен дефицит массы тела, у 67,7% (44/65) показатели ИМТ были в пределах нормы и у 18,5% (12/65) отмечена избыточная масса тела различной степени. ИМТ имеет недостаток оценки общего статуса пациента, поскольку показатели ИМТ могут оставаться в допустимых пределах при потере массы тела, тем более у лиц с избыточным весом. При анализе снижения веса максимальная потеря веса у пациентов составило не более 5 кг у 32,3% (21/65), в пределах 5–10 кг у 40,0% (26/65) и более 10 кг у 12,3% (8/65), отсутствие потери веса отмечена только 15,3% (10/65). Похудание является очень частым симптомом у онкологических больных, и не является специфическим для рака головы и шеи. Исследование Douglas также подчеркивает негативную прогностическую значимость потери веса как основного симптома. Но стоит отметить что во всех исследованиях основным ограничением подобных исследований является точность регистрации симптомов и сроков их возникновения [Douglas C].

Всем пациентам с 3 и 4 степенью дисфагией (21 пациент) была рекомендована гастростомия. По данным анализа гастростомия была выполнена

только 57,1% (12/21) пациентам (исследуемая группа), остальные 42,9% (9/21) пациентов не выполнили данные рекомендации и сформирована как контрольная группа. Проведен анализ результатов лечения в этих 2 группах. Распределение по стадиям в этих группах представлена в таблице 3. Гендерное распределение по полу в исследуемой группе: мужчины 33,3% (4/12), женщины 66,7% (8/12); в контрольной группе: мужчины 44,4% (4/9), женщины 55,6% (5/9).

В исследуемой группе полностью лечение завершили 75% (9/12) пациентов, в контрольной группе 66,7% (6/9) пациентов ($p=0,676$). В силу различных причин (непереносимая токсичность, прогрессирование заболевания, прогрессивное ухудшение состояния) в исследуемой группе не завершили лечение 25% (3/12) пациентов, в контрольной группе 33,3% (3/9) пациентов.

При анализе бессобытийной 1 годичной выживаемости в группе исследования пациентов, завершивших полное лечение рецидив установлен у 44,4% (4/9), в группе наблюдения данный показатель составил 66,7% (4/6). С учетом ECOG данным пациентам проводилась паллиативная химиотерапия в режиме цисплатин 75–100 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. в/в 96-часовая инфузия в 1–4-й дни, каждые 3 нед. + цетуксимаб 400 мг/м² (нагрузочная доза), далее — 250 мг/м², 2–4 курса химиотерапии далее цетуксимаб в монорежиме. В группе исследования медиана длительности паллиативной лекарственной терапии составило 6,7 мес., тогда как в контрольной группе составило только 4,2 мес. ($p=0,042$). Основная причина низкой длительности лекарственной терапии в группе наблюдения явилось снижение показателя ECOG в связи с выраженными алиментарными нарушениями. При анализе общей выживаемости с момента начала паллиативной лекарственной терапии в исследуемой группе медиана выживаемости составило 8,5 месяцев, тогда как в контрольной группе всего 5 месяцев ($p=0,02$). В исследуемой группе гастростомия обеспечило адекватное энтеральное питание и возможность продолжения паллиативного лекарственной терапии. По данным результатов исследования Haderlein почти у 50% пациентов после радикальной химиолучевой терапии по поводу рака гортани возникло ухудшение глотательной функции. Также отмечена и поздняя токсичность химиолучевой терапии при раке гортаноглотки, характеризующаяся нарушением глотания [Haderlein M, Machtay M]. Рандомизированное исследование Silander продемонстрировали что пациентам с запущенным раком головы и шеи нуждаются в энтеральном питании в течение длительного периода времени и после лечения рака. Пациенты в группе с профилактическим гастростомией имели значительно более ран-

нее начало и более длительный прием энтерального питания, меньшее количество пациентов с недостаточным питанием с течением времени и улучшение качества жизни человека через 6 месяцев после начала лечения по сравнению с контрольной группой [Silander E]. Таким образом, это исследование вносит свой вклад в совокупность доказательств проведения гастростомии для профилактики недостаточности питания и гарантии завершения лечения и более продолжительного времени паллиативного лечения.

Заключение

Пациентам со злокачественными новообразованиями гортаноглотки с местнораспространенными стадиями осложненные дисфагией выполнение гастростомии имеет важное прогностическое значение, как для специального, так и паллиативного лечения.

Литература:

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. - илл. — 239 с. ISBN 978-5-85502-255-1
2. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merkx MA. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2008 Sep;44(9):830-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.002. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18243771
3. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003 Dec;15(8):443-50. doi: 10.1016/s0936-6555(03)00155-9. PMID: 14689999.
4. Garcia-Peris P, Paron L, Velasco C, et al. Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: impact on quality of life. *Clin Nutr* 2007;26:710–717.
5. Lawson JD, Otto K, Grist W, Johnstone PA. Frequency of esophageal stenosis after simultaneous modulated accelerated radiation therapy and chemotherapy for head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2008 Jan-Feb;29(1):13-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.12.002. PMID: 18061826.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-2098.
7. Бойко А.В., Геворков А.Р., Волкова Е.Э., Шашков С.В. Нутритивная поддержка как обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 2017. Т. 7. № 1. С. 50-60 DOI: 10.17 650 / 2222-1468-2017-7-1-50-60
8. Hutcheson KA, Lewin JS, Barringer DA, Lisec A, Gunn GB, Moore MW, Holsinger FC. Late dysphagia after radiotherapy-based treatment of head and neck cancer. *Cancer.* 2012 Dec 1;118(23):5793-9. doi: 10.1002/cncr.27631. Epub 2012 May 17. PMID: 23640737; PMCID: PMC4034519.
9. Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Larsson S, Hamnerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck.* 2012 Jan;34(1):1-9. doi: 10.1002/hed.21700. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21374756.
10. Hughes BG, Jain VK, Brown T, Spurgin AL, Hartnett G, Keller J, Tripcony L, Appleyard M, Hodge R. Decreased hospital stay and significant cost savings after routine use of prophylactic gastrostomy for high-risk patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy at a tertiary cancer institution. *Head Neck.* 2013 Mar;35(3):436-42. doi: 10.1002/hed.22992. Epub 2012 May 18. PMID: 22605643.
11. Larsson M, Hedelin B, Johansson I, Athlin E. Eating problems and weight loss for patients with head and neck cancer: a chart review from diagnosis until one year after treatment. *Cancer Nurs.* 2005 Nov-Dec;28(6):425-35. doi: 10.1097/00002820-200511000-00004. PMID: 16330963.
12. Douglas CM, Ingarfield K, McMahon AD, Savage SA, Conway DI, MacKenzie K. Presenting symptoms and long-term survival in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol.* 2018 Jun;43(3):795-804. doi: 10.1111/coa.13053. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29247495.
13. Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE, Teunissen SC. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Oct;84(1):130-48. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.011. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22465016.
14. Tikka T, Pracy P, Paleri V. Refining the head and neck cancer referral guidelines: a two centre analysis of 4715 referrals. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Feb;54(2):141-50. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.09.022. PMID: 26857792.
15. Haderlein M, Semrau S, Ott O, Speer S, Bohr C, Fietkau R. Dose-dependent deterioration of swallowing function after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy for laryngopharyngeal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2014 Feb;190(2):192-8. doi: 10.1007/s00066-013-0493-0. PMID: 24362503.
16. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3582-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18559875; PMCID: PMC4911537.

Поступила 23.02.2021 г.