

РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С СИНХРОННЫМИ МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

THE RESULTS OF CYTOREDUCTIVE OPERATIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER WITH SIMULTANEOUS LIVER POLYMETASTASES

Козлов С.В.¹
Каганов О.И.¹
Орлов А.Е.²
Козлов А.М.¹

Kozlov SV¹
Kaganov OI¹
Orlov AE²
Kozlov AM¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ «Самарский областной клинический
онкологический диспансер»

¹ Samara State
Medical University

² Samara Oncology Center

Цель — улучшить отдаленные результаты циторедуктивно-го лечения больных с синхронными множественными биллобарными метастазами колоректального рака в печень путем применения радиочастотной термоабляции (РЧТА).

Материалы и методы. В исследовании представлены результаты лечения 168 пациентов с диагнозом колоректальный рак IV стадии с синхронными множественными биллобарными метастазами в печень. В основной группе (78 пациентов) циторедуктивное удаление опухоли сопровождалось радиочастотной термоабляцией всех метастатических образований в печени. В контрольной группе (90 пациентов) выполнялось только удаление первичной опухоли.

Результаты. Применение РЧТА во время циторедуктивной операции не ухудшает ближайших результатов хирургического лечения по сравнению с пациентами, воздействие на метастазы в печень у которых не проводилось, но позволяет увеличить медианы бессобытийной и общей выживаемости с 9 и 22 месяцев до 17 и 29 месяцев соответственно ($p=0,000$).

Заключение. Использование РЧТА синхронных множественных биллобарных метастазов в печень во время циторедуктивной операции позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и достичь 22,7% трехлетней бессобытийной и 4,3% пятилетней общей выживаемости.

Ключевые слова: радиочастотная термоабляция; колоректальный рак; биллобарные метастазы в печень.

Aim — to improve the long-term results of cytoreductive treatment of patients with simultaneous multiple bilobar liver metastases of colorectal cancer by the use of RFTA.

Materials and methods. The study presents the results of treatment of 168 patients diagnosed with colorectal cancer of stage IV with simultaneous bilobar metastases in the liver. In the main group, cytoreductive tumor removal was accompanied by radiofrequency thermal ablation (RFTA) of metastatic formations. In the control group only the primary tumor was removed.

Results. The use of RFTA during cytoreductive surgery does not worsen the immediate results of surgical treatment, in comparison with patients, where the effect on liver metastases has not been performed, but allows to increase medians of uneventful and overall survival from 9 and 22 months to 17 and 29 months, respectively.

Conclusions. The use of RFTA for simultaneous multiple bilobar metastases in the liver during cytoreductive surgery makes it possible to achieve 22.7% of the three-year uneventfulness and 4.3% of the five-year overall survival.

Keywords: radiofrequency thermal ablation, colorectal cancer, bilobar liver metastases.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. В мире ежегодно регистрируется около миллиона новых случаев заболевания колоректальным раком. При этом заболеваемость и смертность от этой патологии имеют тенденцию к увеличению [3, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодный прирост заболеваемости достигает 3%.

Причиной высокой смертности является высокая доля впервые выявленных больных с КРР IV стадии и метастазами в печень. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов, на 100 вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на первом году с момента установления диагноза – 53,3% [5]. Это обусловлено тем, что при первичном обращении к врачу у 71,4% пациентов с заболеванием раком ободочной кишки и у 62,4% пациентов с заболеванием раком прямой кишки диагностируются запущенные формы рака (III–IV стадии). Синхронные метастазы в печень определяются у 27% пациентов с впервые диагностированным КРР [6, 7].

Основным методом лечения синхронных метастазов КРР в печень остается хирургический в виде резекции печени. Однако множественные билобарные метастазы в печень являются плохим прогностическим признаком. Выполнение симультанных операций при таком метастатическом распространении сопровождается высоким числом послеоперационных осложнений. Частота послеоперационных осложнений колеблется от 30% до 45%, что связано с вмешательством на печени [8, 9]. Также данная группа пациентов имеет высокий риск осложнений по сопутствующей патологии, которая может быть оценена как III – IV класс по шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA). Существуют противопоказания к выполнению операции на печени, которые связаны с распространенностью метастатического поражения или соматическим состоянием пациента [10, 11]. В связи с этим операцией выбора у данной группы пациентов может являться малоинвазивный метод локального воздействия на метастазы в печень.

ЦЕЛЬ

1. Улучшить отдаленные результаты циторедуктивного лечения больных с синхронными множественными билобарными метастазами колоректального рака в печень путем применения РЧТА.

2. Провести сравнительную оценку ближайших и отдаленных результатов циторедуктивного лечения больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень после РЧТА и без воздействия на вторичные образования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу вошли 78 пациентов с опухолями толстой и прямой кишки с синхронными

Название предиктора	Значения нормы	Основная группа (n=78)			Контрольная группа (n=90)			P
		min	среднее	max	min	среднее	max	
proBNP	<225 пг/мл	207	315	346	215	326	365	0,42
Δ ОПСС	<11%	8	13	15	9	13	15	0,76
Δ СИ	< 31%	27	33	34	25	32	35	0,78

Таблица 1. Средние значения показателей предикторов сердечно-легочной недостаточности

множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2007 по 2015 год проводилось хирургическое лечение (циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли кишки) в сочетании с радиочастотной термоаблацией метастазов в печень при помощи аппарата Cool-tip.

Контрольную группу (группу исторического контроля) составили 90 пациентов с опухолями толстой и прямой кишки с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2001 по 2007 год проводилось хирургическое лечение – удаление первичной опухоли кишки без воздействия на метастазы в печень.

Наиболее часто колоректальный рак IV стадии с метастазами в печень выявлен у пациентов в возрасте от 50 до 69 лет. Так, в основной группе средний возраст составил $58,92 \pm 8,79$ года, в контрольной – $60,41 \pm 8,10$ года ($T=1,14$, $p=0,25$). По полу группы исследования также были сопоставимы.

Всем пациентам обеих групп исследования проводились общеклинические лабораторные исследования, дополненные определением уровня онкомаркеров и мутационного статуса гена KRAS. Выполнялся стандартный объем инструментальных исследований, для уточнения объема метастатического поражения печени выполнялось КТ брюшной полости с контрастным усилением.

В предоперационном обследовании у пациентов была выявлена выраженная сердечно-легочная недостаточность, по степени анестезиологического риска трактованная как III–IV класс по шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA).

В связи с этим на этапе предоперационной подготовки в комплекс обследования был включен натрийуретический пептид (proBNP). Он является предиктором (медиатором) развития сердечно-сосудистых осложнений.

Также проводились ортостатические (функциональные) пробы, в результате чего были выявлены дельта сердечного индекса (СИ) и дельта общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (таблица 1).

Такие исследования позволили сделать вывод о широте компенсаторного ответа у каждого конкретного пациента в зависимости от вида предполагаемого оперативного вмешательства в режиме реального времени. Учитывая высокий уровень proBNP, повышенные дельты общего периферического сопротивления сосудов и сердечного индекса, было рекомендовано уменьшение объема операции для снижения риска развития

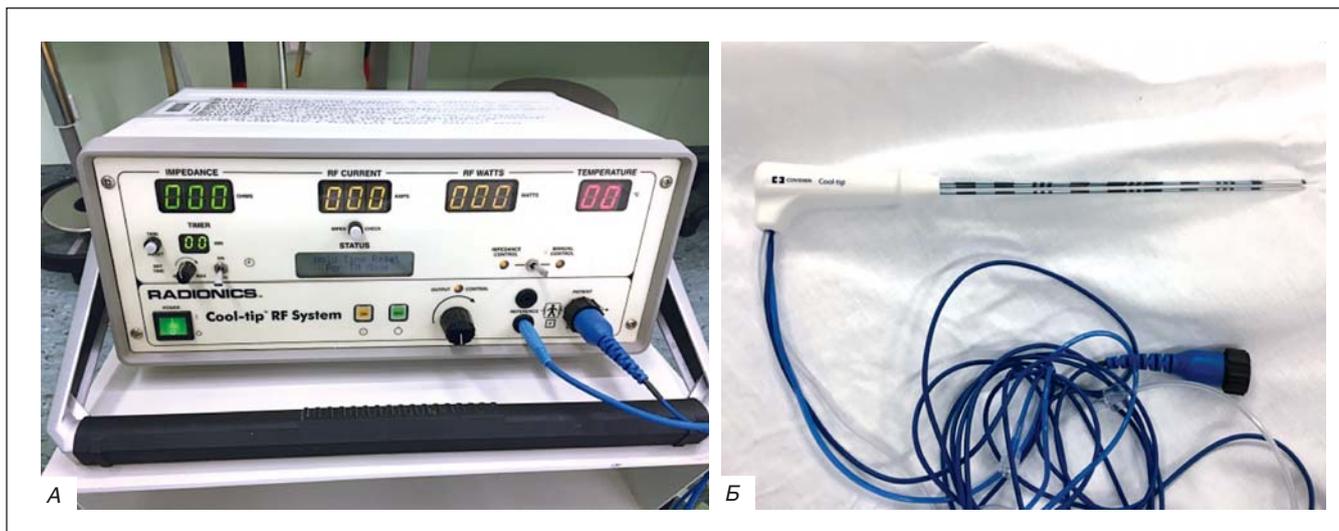


Рисунок 1. Система для выполнения РЧА метастазов печени:
А – генератор высокочастотных колебаний
Б – активный кластерный электрод для проведения РЧА.

сердечно-легочной недостаточности в послеоперационном периоде.

Пациенты поступали в стационарное отделение. Во время операции первым этапом у пациентов основной группы все выявленные метастатические очаги подвергались РЧА на аппарате Cool-tip (**рисунок 1**).

Длительность и мощность воздействия устанавливались в соответствии с техническими рекомендациями. Электрод вводили в центр образования, продолжительность абляции составляла 12 минут в автоматическом режиме под контролем сопротивления тканей (импеданс). Мощность воздействия устанавливалась 160–200 Вт. По завершении сеанса РЧА для определения температуры в очаге воздействия отключалось водяное охлаждение, температура достигала 70–80°C. При удалении электрода из метастатического очага проводилась термоабляция пункционного канала в режиме ручного управления с мощностью тока 90–100 Вт.

Контроль радикальности выполнения абляции проводился по оценке УЗИ-скана после выполнения

процедуры. На представленных УЗИ-сканах на **рисунок 2** размер зоны деструкции превышает размер первоначального метастатического очага.

У пациентов контрольной группы воздействие на метастатические очаги в печени во время операции не осуществлялось.

Следующим этапом было удаление опухоли кишки. Выполнялась операция на толстой или прямой кишке с соблюдением онкологических принципов, с удалением регионарного лимфоколлектора.

В послеоперационном периоде пациентам обеих групп проводилась одинаковая химиотерапия по схеме FOLFOX/FOLFIRI. Проводился постоянный мониторинг больных в течение пяти лет после операции.

Метастазы у всех пациентов, вошедших в исследование, располагались в печени билобарно. Общее число выявленных метастазов в основной группе составило 402, в контрольной – 474 ($p=0,13$). По числу метастазов пациенты распределились так, как показано в **таблице 2**.

Число метастатических очагов в основной и контрольной группе было от 4 до 7, средний показатель составил $5,15 \pm 1,09$ и $5,26 \pm 0,94$ соответственно ($p=0,38$).

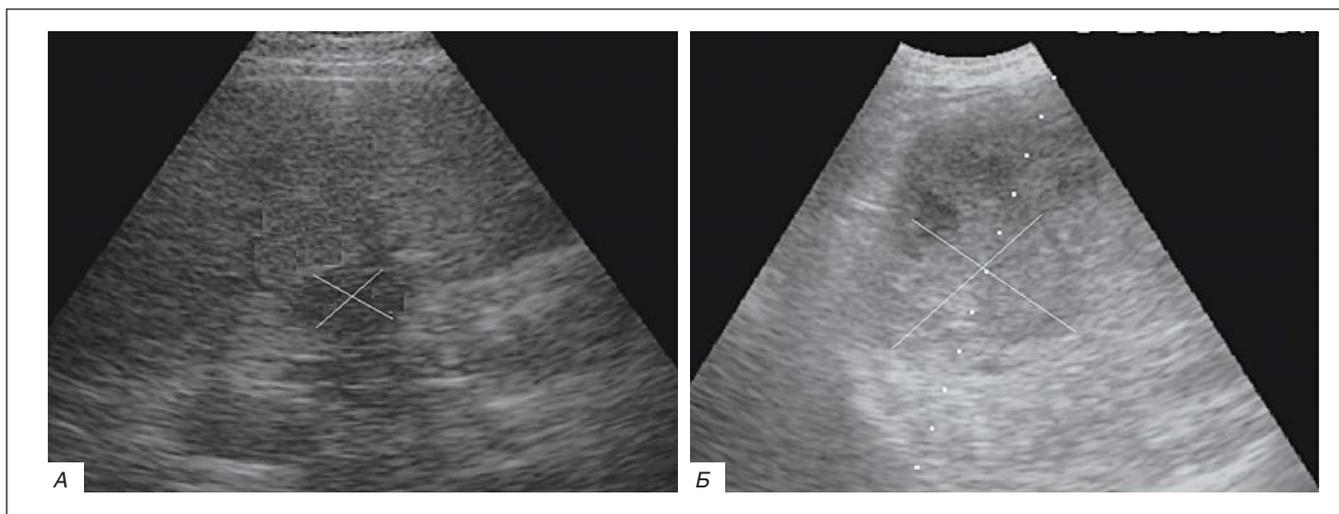


Рисунок 2. УЗИ-картина РЧА метастаза в печень:
А – размер метастаза до выполнения РЧА 2x1,8 см;
Б – размер зоны деструкции после РЧА 4,2 x 4,5 см.

Число метастазов, n	Основная группа (n = 78)		Контрольная группа (n = 90)	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
4	20	25,6%	22	24,4%
5	29	37,2%	31	34,4%
6	17	21,8%	28	31,2%
7	12	15,4%	9	10,0%
Всего	78	100	90	100

Таблица 2. Распределение пациентов групп сравнения по числу метастазов в печени

Размер метастазов, см	Основная группа (n = 78)		Контрольная группа (n = 90)	
	Число метастазов	%	Число метастазов	%
до 2	131	32,6	168	35,4
2 – 3	261	64,9	283	59,7
более 3	10	2,5	23	4,9
Всего	402	100%	474	100%

Таблица 3. Распределение пациентов групп сравнения по размеру метастазов в печени

Размеры метастатических очагов в печени колебались от 1 до 4 см (**таблица 3**).

В основной и контрольной группах преобладали метастатические образования размером до 3 см – 97,5% и 95,1% соответственно. По числу и размерам выявленных метастатических образований группы сравнения значимо не отличались ($p=0,09$).

В группах сравнения исследовались ближайшие и отдаленные результаты лечения. К ближайшим результатам лечения были отнесены такие показатели, как интраоперационные и послеоперационные осложнения, объем интраоперационной кровопотери, летальность, длительность операции, продолжительность нахождения в стационаре. К отдаленным результатам относились показатели общей и бессобытийной выживаемости. Бессобытийная выживаемость

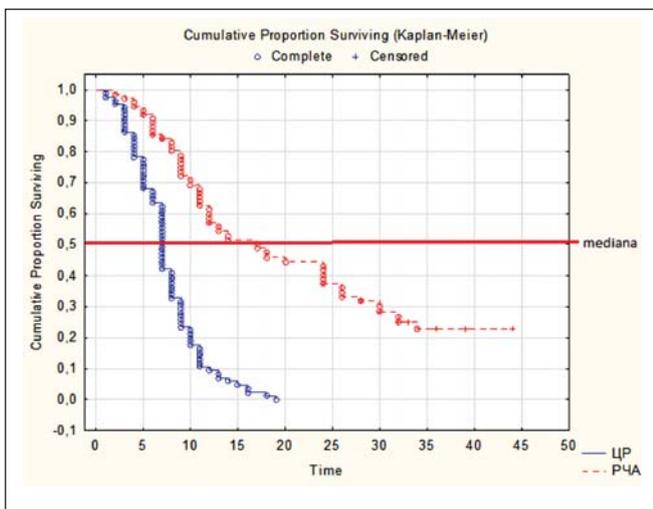


Рисунок 3. Бессобытийная выживаемость (Каплан — Мейер) в основной и контрольной группах.

рассчитывается от даты начала лечения до даты «отрицательного» события, под которым понимают прогрессирование, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность операции в основной группе составила $169,17 \pm 35,61$ мин., в контрольной – $107,44 \pm 39,76$ мин. ($p=0,03$). Общее время операции в основной группе увеличилось за счет этапа РЧА метастазов в печень.

Средний объем интраоперационной кровопотери в основной группе составил $208,33 \pm 86,90$ мл, в контрольной – $189,11 \pm 86,22$ мл, различия также статистически незначимы ($T=1,40$; $p=0,07$). Следовательно, применение РЧА при выполнении циторедуктивной операции значимо не увеличивает объем интраоперационной кровопотери.

Важным критерием оценки любой хирургической операции является число и частота возникших после нее осложнений. В основной группе послеоперационные осложнения наблюдались у 8 (10,2%) пациентов, в контрольной – у 10 (11,1%) пациентов ($p=0,14$). Возникшие осложнения были как общехирургическими, так и связанными с операцией на толстой кишке и печени. Осложнения, связанные с РЧА метастазов печени, выявлены у 2 пациентов, однако значимой разницы по общему числу осложнений в группах сравнения получено не было. Таким образом, применение РЧА значимо не повлияло на число послеоперационных осложнений.

В основной группе развитие острой сердечной недостаточности привело к летальному исходу у одного пациента (1,3%). В контрольной группе летальность составила 3,3% (2 пациента), причиной смерти в одном случае стала тромбоэмболия ветвей легочных артерий, в другом случае – острая сердечно-сосудистая недостаточность ($p=0,136$).

Число возникших осложнений в группах исследования значимо не повлияло на продолжительность пребывания пациентов в стационаре, которая составила в основной группе $12,15 \pm 5,35$, а в контрольной – $11,74 \pm 2,34$ койко-дня ($p=0,51$).

Таким образом, применение РЧА во время циторедуктивной операции у больных КРР с синхронными множественными метастазами в печень не ухудшает ближайших результатов хирургического лечения по сравнению с пациентами, воздействие на метастазы в печень у которых не проводилось.

Отдаленные результаты циторедуктивного лечения больных КРР с синхронными множественными билобарными метастазами в печень оценивались показателями бессобытийной и общей выживаемости. Показатели бессобытийной выживаемости были выше в основной группе по сравнению с контрольной (**рисунок 3**).

В основной группе были достигнуты следующие показатели бессобытийной выживаемости: однолетняя – 57,1%, двухлетняя – 37,6%, трехлетняя – 22,7%. В то время как в контрольной группе получены лишь результаты однолетней выживаемости – 9,4%.

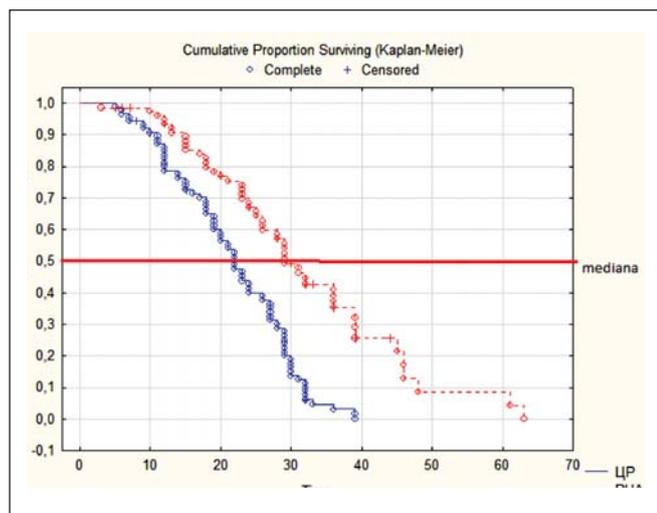


Рисунок 4. Общая выживаемость (Каплан — Мейер) в группах сравнения.

Медиана бессобытийной выживаемости в основной группе достигла 17 месяцев, в контрольной — 9 месяцев. Кривые бессобытийной выживаемости в исследуемых группах различались статистически значимо ($T = 7,21$; $p = 0,000$). Показатели общей выживаемости представлены на **рисунке 4**.

В основной группе были достигнуты следующие показатели общей выживаемости: однолетняя — 93,3%, двухлетняя — 67,1%, трехлетняя — 35,3%, четырехлетняя — 8,6%, пятилетняя общая выживаемость достигла 4,3%. В контрольной группе были достигнуты следующие показатели: однолетняя выживаемость — 78,7%, двухлетняя — 40,1%, трехлетняя — 3,1%. Медиана общей выживаемости в основной и контрольной группах составила 29 и 22 месяца соответственно (**рисунке 4**). Кривые выживаемости различались статистически значимо ($T = 5,20$; $p = 0,000$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Важной оценкой хирургического вмешательства является число и частота осложнений. В основной группе послеоперационные осложнения наблюдались

у 8 (10,2%) пациентов, в контрольной — у 10 (11,1%) пациентов ($p = 0,14$), что соответствует литературным данным. По данным Барсукова Ю.А. с соавт. (2015), из 188 больных, подвергшихся циторедуктивным операциям по удалению первичной опухоли толстой кишки с резекцией печени различных объемов, осложнения в послеоперационном периоде возникли у 18,6% пациентов [12]. Применение РЧТА позволило увеличить показатели выживаемости. В основной группе была достигнута трехлетняя бессобытийная выживаемость 22,7%, в то время как в контрольной группе получены лишь однолетние результаты — 9,4%. Медиана бессобытийной выживаемости в основной группе достигла 17 месяцев, в контрольной — 9 месяцев.

Благодаря выполнению РЧТА, пятилетняя общая выживаемость в основной группе достигла 4%, в то время как в контрольной были достигнуты только трехлетние результаты — 3%. Медиана общей выживаемости в основной и контрольной группах составила 29 и 22 месяца соответственно.

Полученные результаты общей и безрецидивной выживаемости соответствуют аналогичным показателям, представленным в отечественной и зарубежной литературе [13].

■ ВЫВОДЫ

Выполнение радиочастотной термоабляции синхронных билобарных метастазов колоректального рака в печень во время операции по удалению первичной опухоли не ухудшает ближайших результатов хирургического лечения по сравнению с пациентами, которым не проводилось воздействие на метастазы в печень.

Использование РЧТА синхронных множественных билобарных метастазов в печени во время циторедуктивной операции позволяет достичь 22,7% трехлетней бессобытийной и 4,3% пятилетней общей выживаемости, а также увеличить медианы бессобытийной и общей выживаемости с 9 и 22 месяцев до 17 и 29 месяцев соответственно ($p = 0,000$) по сравнению с группой пациентов, воздействие на метастазы в печень у которых не осуществлялось. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Воздвиженский М.О. Хирургическая резекция метастазов колоректального рака в печени. *Онкология*. 2013;8:14–17. [Kaprin AD, Vozdvizhensky MO. Surgical resection of metastases of colorectal cancer in the liver. *Onkologiya*. 2013;8:14–17. (In Russ.)]. doi:10.17116/terarkh201688160-66
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. М., 2005. [Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2004 godu. M., 2005. (In Russ.)].
- Воздвиженский М.О. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов колоректального рака в печень. *Вопросы онкологии*. 2012;6(58):808–811. [Vozdvizhensky MO. Modern approaches to surgical treatment of metastases of colorectal cancer in the liver. *Voprosy onkologii*. 2012;6(58):808–811. (In Russ.)].
- Jones R, Tang J, Pathak S et al. Systematic review of ablation therapies for the treatment of unresectable colorectal liver metastases. *HPB*. 2011;13(2):83–84. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02695
- Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis. Colon. Rectum*. 2011;54(8):930–938. doi:10.1097/dcr.0b013e31821cced0
- Каганов О.И., Козлов С.В., Кутырева Ю.Г. и др. Результаты радиочастотной абляции при паллиативном лечении колоректальных метастазов печени. *Врач скорой помощи*. 2011;10:46–49. [Kaganov OI, Kozlov SV, Kutyreva YuG et al. Results of radiofrequency ablation in the palliative treatment of colorectal liver metastases. *Vrach skoroi pomoshchi*. 2011;10:46–49. (In Russ.)].
- Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. Этапы развития криохирургии. *Высокотехнологическая медицина*. 2014;1:4–15. [Ionkin DA, Kungurtsev SV, Chzhao AV. Stages of

- development of cryosurgery. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. 2014;1:4—15. (In Russ.).
8. Скипенко О.Г., Беджанян А.Л., Полищук Л.О. Роль прогностических моделей в хирургии метастатического колоректального рака печени. *Хирургия*. 2015;12:56—64. [Skipenko OG, Bedjanian AL, Polishchuk LO. The role of prognostic models in the surgery of metastatic colorectal liver cancer. *Khirurgiya*. 2015;12:56—64. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia20151256-71
 9. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Мамонтов К.Г. и др. Гемигепатэктомия в лечении больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. *Вопросы онкологии*. 2015;3:439—447. [Patyutko YuI, Kotelnikov AG, Mamontov KG et al. Gemigepatektomiya in the treatment of patients with resectable metastases of colorectal cancer in the liver with an unfavorable prognosis. *Voprosy onkologii*. 2015;3:439—447. (In Russ.)].
 10. Каганов О.И., Козлов С.В. Радиочастотная термоабляция в лечении множественных билобарных метастазов колоректального рака в печени. *Колопроктология*. 2015;(S1):73a—73b. [Kaganov OI, Kozlov SV. Radiofrequency thermal ablation in the treatment of multiple bilobar metastases of colorectal cancer in the liver. *Koloproktologiya*. 2015;(S1):73a—73b. (In Russ.)].
 11. Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О. и др. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(1):13—20. [Sidorov DV, Lozhkin MV, Petrov LO et al. Methods for assessing the functional status of the liver when planning anatomical resections for primary and metastatic tumors: the current state of the problem, own experience and perspectives. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2015;2(1):13—20. (In Russ.)]. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-13-20
 12. Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Расулов А.О., Маргарян А.Г. Современные возможности лечения метастатического колоректального рака. *Вестник ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина»*. 2015;26(1):15—22. [Barsukov YuA, Aliev VA, Rasulov AO, Margaryan AG. Modern treatment options for metastatic colorectal cancer. *Bulletin of the Russian State Medical University N.N. Blokhin*". 2015;26(1):15—22. (In Russ.)].
 13. Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Радиочастотная термоабляция в лечении больных с гепатоцеллюлярным раком и метастазами колоректального рака в печени. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011;2:68—81. [Kosyrev VYu, Dolgushin BI. Radiofrequency thermoablation in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and metastases of colorectal cancer in the liver. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2011;2:68—81. (In Russ.)].

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования: Козлов С.В., Орлов А.Е., Каганов О.И.

Сбор и обработка материала: Козлов А.М.

Статистическая обработка, написание текста: Козлов А.М., Каганов О.И.

Редактирование: Козлов С.В., Орлов А.Е.

Конфликт интересов отсутствует.

Автор для переписки

Козлов Алексей Михайлович
 Адрес: ул. Красноармейская, 19, кв. 59,
 г. Самара, Россия, 443010.
 E-mail: amihalu4@gmail.com
 Тел. +7 (903) 302 11 10.

Corresponding Author

Kozlov Alexey Mikhailovich
 Address: ap 59, 19 Krasnoarmejskaja st.,
 Samara, Russia, 443010.
 E-mail: amihalu4@gmail.com
 Tel. +7 (903) 302 11 10

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Козлов С.В. — д.м.н., профессор,
 заведующий кафедрой онкологии СамГМУ.
 E-mail: KozlovSV@samaraonko.ru

Каганов О.И. — д.м.н., профессор
 кафедры онкологии СамГМУ.
 E-mail: okaganov@yandex.ru

Орлов А.Е. — д.м.н., доцент
 кафедры управления качеством
 в здравоохранении ИПО СамГМУ.
 E-mail: info@samaraonko.ru

Козлов А.М. — к.м.н., врач-онколог
 онкологического отделения
 (абдоминальное) СОКОД.
 E-mail: amihalu4@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kozlov SV — PhD, professor,
 head of Department of oncology of SamSMU.
 E-mail: kozlovsv@samaraonko.ru

Kaganov OI — PhD, professor
 of Department of oncology of SamSMU.
 E-mail: okaganov@yandex.ru

Orlov AE — PhD, associate professor of
 Department of Quality Management
 in Healthcare IPO of SamSMU.
 E-mail: nfo@samaraonko.ru

Kozlov AM — PhD, physician of Abdominal
 department of Samara oncology center.
 E-mail: amihalu4@gmail.com