

Для цитирования: Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Кулаев К.И., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Мозерова Е.Я., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 71–75.

For citation: Lozhkov A.A., Vazhenin A.V., Sharabura T.M., Kulaev K.I., Zuykov K.S., Usupov I.M., Mozerova E.Y., Davidova O.N., Pimenova M.M., Siroleva K.N., Maksimovskaya A.U. Treatment outcomes of external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy in patients with esophageal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 71–75.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ

А.А. Ложков¹, А.В. Важенин^{1,2}, Т.М. Шарабура^{1,2}, К.И. Кулаев^{1,2}, К.С. Зуйков¹, И.М. Юсупов¹, Е.Я. Мозерова^{1,2}, О.Н. Давыдова¹, М.М. Пименова^{1,2}, К.Н. Сыролева¹, А.Ю. Максимовская¹

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия¹
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: al615@mai.ru¹
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия²
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64²

Аннотация

Проведено сравнительное исследование с включением 82 пациентов, страдающих раком пищевода, получивших самостоятельный курс лучевой терапии. В первую группу вошли 30 пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию с брахитерапией, во 2-ю группу – 30 пациентов, получивших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) до суммарной дозы 60–70 Гр, у 22 пациентов 3-й группы суммарная доза ДЛТ была ограничена 40–50 Гр. Результаты лечения оказались лучше в группе сочетанной лучевой терапии, в то время как значение суммарной дозы ДЛТ не повлияло на показатели выживаемости. Двухлетняя общая выживаемость в сравниваемых группах составила 36, 12 и 12 %, медиана общей выживаемости – 15,7; 9,7 и 6,6 мес соответственно.

Ключевые слова: рак пищевода, брахитерапия, лучевая терапия.

Рак пищевода (РП) является одним из наиболее прогностически неблагоприятных онкологических заболеваний. В течение одного года с момента постановки диагноза погибает до 60 % пациентов [1], пятилетняя выживаемость не превышает 10–15 % [2]. К моменту выявления заболевания 40–60 % больных РП пациентов не подлежат хирургическому лечению [3]. Среди оперированных пациентов лишь в 50–60 %, что составляет не более 15 % от всех вновь диагностированных случаев, имеется микроскопически подтвержденный «чистый» край резекции, в 70–80 % случаев выявляются метастазы в регионарных лимфатических узлах [4].

Эффективность самостоятельной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) невысока, местный ответ удается получить не более чем у 40 % пациентов, двухлетняя общая выживаемость не превышает 29 % [5]. Проведение одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) позволяет увеличить показатели 2-летней общей выживаемости до 35–40 %. Более агрессивная ХЛТ характеризу-

ется высокой токсичностью, лучевые реакции III степени развиваются у 44 %, IV степени – у 20 % пациентов [6].

Попытки улучшить результаты лечения за счет увеличения суммарной очаговой дозы сопряжены с увеличением риска лучевых осложнений из-за близости критических органов с низкой толерантностью к ионизирующему излучению [7]. Современные технологии ДЛТ, такие как 3D конформная и модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), позволили повысить безопасность лечения в диапазоне доз от 50 Гр до 60 Гр, что недостаточно для обеспечения стойкого локального контроля при лучевом лечении рака пищевода. Внутривидовая (или эндолюминальная) брахитерапия с использованием источников высокой мощности дозы (HDR) находит все большее применение в лечении рака пищевода благодаря таким преимуществам, как локальное воздействие на опухоль без значительной лучевой нагрузки на окружающие ткани [8].

Материал и методы

В период с 2008 по 2015 г. 82 больных плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода T₃₋₄N₀₋₁M₀ стадии в связи с отказом от хирургического лечения получили самостоятельный курс лучевой терапии. Основную группу составили 30 пациентов, получивших курс сочетанной лучевой терапии, включавшей ДЛТ и брахитерапию высокой мощности дозы, за период с 2011 по 2015 г. Вторую группу составили 30 пациентов, получивших самостоятельный курс дистанционной лучевой терапии до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр за период с 2008 по 2011 г. В 3-ю группу вошли 22 пациента, у которых дистанционная лучевая терапия была ограничена дозой 40–50 Гр. Во всех группах преобладали мужчины, средний возраст составил 64 ± 1 год.

Всем пациентам на первом этапе проводилась дистанционная лучевая терапия до суммарной дозы 40–50 Гр за 18–25 фракций. В объем облучения включалась опухоль пищевода, определяемая при рентгенографии, с отступом до 5 см в краниокаудальном направлении и до 2 см в латеральных направлениях. Суммарная доза 30 Гр подводилась с 2 встречных противоположных полей с последующим трехпольным облучением. После купирования лучевых реакций в течение 2–3 нед пациентам первой группы выполнялся этап внутриполостной брахитерапии, пациенты второй группы получали 2-й этап ДЛТ до суммарной дозы 60–70 Гр. Пациентам 3-й группы дополнительное облучение не проводилось.

Подготовка к брахитерапии проводилась на рентгеновском симуляторе. На кожу передней грудной стенки выводились границы области сужения пищевода, определяемые рентгеноскопически при контрастировании пищевода сульфатом бария. Установка гибкого пластикового эндостата производилась под местным обезболиванием с визуальным контролем в процессе ФГС. Основным условием являлось проведение эндостата дистальнее опухоли на 2–3 см. При невозможности эндоскопической визуализации дистального края опухоли вследствие стеноза эндостат устанавли-

вался при помощи металлического проводника с учетом длины согласно данным рентгеноскопии. Эндостат фиксировался при помощи специального загубника. На следующем этапе выполнялся рентгенологический контроль положения эндостата в двух проекциях. Предварительно в эндостат вводился проводник с рентгеноконтрастными метками, имитирующими положение радиоактивного источника, на коже пациента закрепляли рентгеноконтрастные метки на уровне границ области сужения пищевода. Полученные данные в электронном виде передавались в планирующую систему, где производилась трехмерная реконструкция эндостата. Расчет дозы выполнялся на расстоянии 0,5 мм от стенки эндостата (диаметр эндостата составлял 1,2 см) и на 20 мм от границ опухоли по длине (рис.1). Внутриполостное облучение осуществлялось на аппарате Multisource с источником излучения ⁶⁰Со.

Схема внутриполостной брахитерапии включала подведение 14 Гр за 2 фракции по 7 Гр 1 раз в неделю или 15 Гр за 3 фракции по 5,0 Гр 2 раза в неделю, что соответствовало по изоэффекту 24 Гр традиционного фракционирования. Общая суммарная доза сочетанной лучевой терапии с учетом дистанционного этапа соответствовала 64–70 изоГр традиционного фракционирования.

Результаты и обсуждение

В процессе проведения внутриполостной брахитерапии осложнений не было. При контрольном осмотре через 1 мес уменьшение выраженности дисфагии в первой группе отметили 70 % пациентов, во второй группе – 54 %, в третьей – 23 %. При рентгеноскопии положительный эффект зафиксирован в 80, 52 и 38 % случаев соответственно, в том числе у 5 пациентов из 1-й группы и 2 пациентов из 2-й группы достигнута полная регрессия (таблица).

Наиболее серьезными осложнениями прогрессирования опухолевого процесса являлось формирование пищеводного свища и эрозия крупных сосудов с массивным кровотечением. Пищеводный свищ диагностирован в первой группе – у 4, во вто-

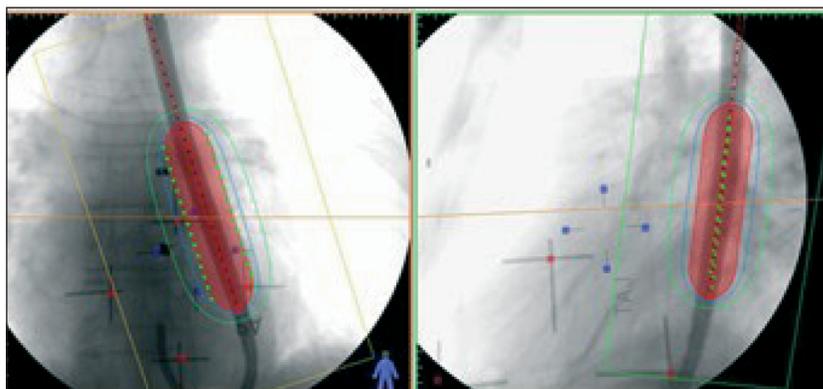


Рис. 1. Пример дозного распределения при проведении брахитерапии

Таблица

Оценка клинического эффекта лечения по результатам рентгеноконтрастного исследования

Оценка эффекта по критериям RESIST	Количество больных		
	ДЛТ + брахитерапия	ДЛТ, СОД 60–70 Гр	ДЛТ, СОД 40–50 Гр
Полный эффект	5 (16,6 %)	2 (6,6 %)	1 (4,5 %)
Частичный регресс	19 (63,3 %)	14 (46,6 %)	8 (36,3 %)
Стабилизация	4 (13,3 %)	10 (33,3 %)	7 (31,8 %)
Отрицательная динамика	2 (6,6 %)	4 (13,3 %)	6 (27,2 %)

рой группе – у 6, в третьей группе – у 5 больных. Массивное кровотечение из опухоли развилось в первой группе – у 1, во второй группе – у 3, в третьей группе – у 2 пациентов. Лишь у одного пациента из первой группы удалось добиться эндоскопического гемостаза с последующим продолжением адьювантной химиотерапии, в остальных случаях кровотечение явилось причиной смерти. Отдаленные метастазы за время наблюдения возникли в первой группе – у 3 пациентов, во второй группе – у 4, в третьей группе – у 3 больных. При этом у 1 пациента из первой группы на фоне полной резорбции опухоли пищевода диагностированы метастазы в головной мозг, что в последующем послужило причиной смерти. В итоге, показатели общей двухлетней выживаемости в 1-й группе составила 36 % против 12 % во 2-й группе ($p=0,03$) и 12 % в 3-й группе ($p=0,002$) (рис. 2). Медиана общей выживаемости составила 15,7; 9,7 и 6,6 мес соответственно.

В первой и второй группах подведенная доза по изоэффекту была сопоставима и составляла 60–70 изоГр. Несмотря на это, локальный контроль оказался выше у пациентов, получивших брахитерапию. Аналогичные результаты получили E. Rosenblatt et al. [9], которые наблюдали уменьшение выраженности дисфагии в 82,7 % против 66,7 % за счет добавления брахитерапии к дистанционной лучевой терапии.

В ранних исследованиях, посвященных брахитерапии рака пищевода, сообщалось о высокой токсичности лечения при применении высоких разовых доз. Так, пациенты, получившие 10 Гр от высокодозной брахитерапии за 1 фракцию в качестве буста к ДЛТ, имели большую медиану выживаемости (21 мес) по сравнению с пациентами, получившими 15 Гр (11 мес) [10]. В представленном исследовании суммарная доза брахитерапии 14–15 Гр за 2–3 фракции не привела к увеличению риска осложнений в сравнении с одной только дистанционной лучевой терапией. В то же время увеличение суммарной дозы от 40–50 Гр до 60–70 Гр

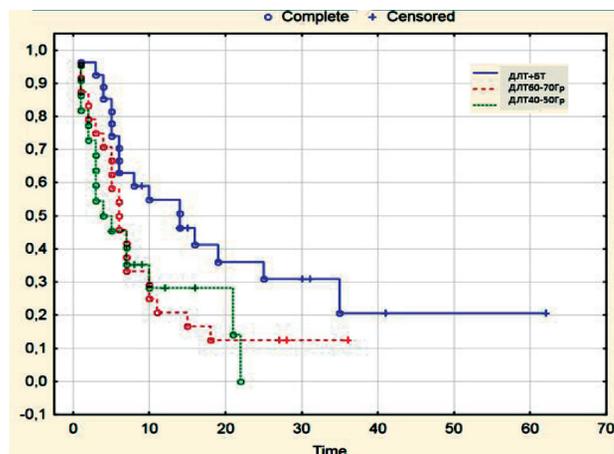


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в сравниваемых группах

за счет дистанционной лучевой терапии не привело к улучшению общей выживаемости, что, вероятно, обусловлено кардиальной токсичностью, сопутствующей большей дозе ДЛТ. В частности, в исследовании RTOG 94-05 при сравнении суммарных доз 50,4 Гр и 64,8 Гр, подведенных дистанционно к опухоли пищевода с использованием 2D планирования, отмечено значительное увеличение смертности с увеличением суммарной дозы [11].

Заключение

Проведение сочетанной лучевой терапии с применением брахитерапии с высокой мощностью дозы у больных раком грудного отдела пищевода отличается высокой эффективностью и приводит в 70 % случаев к уменьшению дисфагии и в 80 % случаев к достижению объективного ответа. Добавление к дистанционной лучевой терапии брахитерапии в дозе 14–15 Гр за 2–3 фракции без увеличения риска осложнений привело к росту двухлетней выживаемости с 12 % до 36 %. Увеличение суммарной дозы дистанционной лучевой терапии свыше 50 Гр не улучшает результаты лечения рака пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011; 188.
2. Мерабишвили В.М. Заболеваемость, смертность и анализ эффективности организации онкологической помощи больным раком пищевода. Вопросы онкологии 2013; 59 (1): 30–40.
3. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению. Русский медицинский журнал. 2006; 14: 1006–1015.

4. Iyer R., Wilkinson N., Demmy T., Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. Ann Surg Oncol. 2004 Jul; 11 (7): 665–73. doi: 10.1245/ASO.2004.10.026.
5. Канаев С.В., Щербаков А.М., Тюряева Е.И., Аванесян А.А. Консервативное лечение местно-распространенного и неоперабельного рака пищевода: возможности и перспективы. Вопросы онкологии. 2012; 58 (2): 199–202.

6. Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD002092. doi: 10.1002/14651858.CD002092.

7. Steel G.G. Basic clinical radiobiology. Oxford University Press, New York. 2007; 131.

8. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Насирова Г.Г., Күлиева Н.Г., Акперов К.С., Казиева Р.Р. Внутриволостная лучевая терапия рака пищевода с применением источника высокой мощности дозы Ir192. *Медицинские новости.* 2014; 8 (239): 53–56.

9. Rosenblatt E., Jones G., Sur R.K., Donde B., Salvajolif J.V., Ghosh-Laskarg S., Frobeh A., Suleimani A., Xiaoj Z., Nagk S. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell esophageal cancer: a prospective multicentre randomized

trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010; 97 (3): e488–494.

10. Aggarwal A., Harrison M., Glynne-Jones R., Sinha-ray R., Cooper D., Hoskin P.J. Combination External Beam Radiotherapy and Intraluminal Brachytherapy for Non-radical Treatment of Oesophageal Carcinoma in Patients not Suitable for Surgery or Chemoradiation. *Clinical Oncology.* 2015; 27: 56–64.

11. Kachnic L.A., Winter K., Wasserman T., Kelsen D., Ginsberg R., Pisansky T.M., Martenson J., Komaki R., Okawara G., Rosenthal S.A. Longitudinal quality-of-life analysis of RTOG 94-05(int 0123): a phase III trial of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4 (2): 45–52.

Поступила 10.01.17
Принята в печать 1.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ложков Алексей Александрович, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия). E-mail: al615@mail.ru. SPIN-код: 5652-3448.

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, заслуженный врач РФ, профессор, главный врач Челябинского областного клинического онкологического диспансера; заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия). E-mail: onco74@chelonc.ru. SPIN-код: 1350-9411.

Шарабура Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия). E-mail: tatyana1612@yandex.ru. SPIN-код: 5652-3448.

Кулаев Константин Иванович, заведующий эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Зуйков Константин Сергеевич, врач-эндоскопист, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Юсупов Ильядар Махмудович, врач-эндоскопист, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Мозерова Екатерина Яковлевна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия).

Давыдова Ольга Николаевна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Пименова Марина Михайловна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер; лаборант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия).

Сыралева Ксения Николаевна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Максимовская Алена Юрьевна, врач-радиотерапевт, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск, Россия).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

TREATMENT OUTCOMES OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY COMBINED WITH HIGH-DOSE-RATE BRACHYOTHERAPY IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

A.A. Lozhkov¹, A.V. Vazhenin^{1,2}, T.M. Sharabura^{1,2}, K.I. Kulaev^{1,2}, K.S. Zuykov¹, I. M. Usupov¹, E.Y. Mozerova^{1,2}, O.N. Davidova¹, M.M. Pimenova^{1,2}, K.N. Siroleva¹, A.U. Maksimovskaya¹

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk, Russia¹
42, Bluhera Street, 454087-Chelyabinsk, Russia. E-mail: al615@mail.ru¹
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia²
64, Vorovskogo Street, 454092-Chelyabinsk, Russia²

Abstract

Between 2008 and 2015, 82 patients with inoperable esophageal cancer were treated with radiation therapy. The patients were divided into 3 groups. Group I consisted of 30 patients, who received external beam radiation therapy (EBRT) in combination with brachytherapy. Group II and group III patients (30 and 22 patients, respectively) received EBRT alone. Patients of group II received EBRT at a total dose of 60–70 Gy and patients of group III received EBRT at a total dose of 40–50 Gy. Treatment outcomes were better in patients treated with combination of EBRT and brachytherapy than in patients treated with EBRT alone. There was no significant difference between groups 2 and 3 with regard to their survival rates. Two-year overall survival rates in group I, II and III were 36 %, 12 % and 12 % and the median overall survival time was 15.7; 9.7 and 6.6 months, respectively.

Key words: esophageal cancer, brachytherapy, radiation therapy.

REFERENCES

1. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer care in Russia in 2010. M., 2011; 188. [in Russian]
2. Merabishvili V.M. Esophageal cancer incidence and mortality. *Problems in Oncology*. 2013; 59 (1): 30–40. [in Russian]
3. Davydov M.I., Stildi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Polotaskiy B.E. Esophageal cancer: current approaches to diagnosis and treatment. *Russian Medical Journal*. 2006; 14: 1006–1015. [in Russian]
4. Iyer R., Wilkinson N., Demmy T., Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004 Jul; 11 (7): 665–73. doi: 10.1245/ASO.2004.10.026.
5. Kanaev S.V., Shcherbakov A.M., Tyuryaeva E.I., Avenesyana A.A. Conservative treatment for locally advanced and inoperable esophageal cancer. *Problems in Oncology*. 2012; 58 (2): 199–202. [in Russian]
6. Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2): CD002092. doi: 10.1002/14651858.CD002092.
7. Steel G.G. *Basic clinical radiobiology*. Oxford University Press, New York. 2007; 131.
8. Aliiev D.A., Isaev I.G., Nasirova G.G., Kulieva N.G., Akperov K.S., Kazieva R.R. High-dose-rate intracavitary radiation therapy using Ir192 for esophageal cancer. *Medical news*. 2014; 8 (239): 53–56. [in Russian]
9. Rosenblatt E., Jones G., Sur R.K., Donde B., Salvajolif J.V., Ghosh-Laskarg S., Frobeh A., Suleimani A., Xiaoj Z., Nagk S. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell esophageal cancer: a prospective multicentre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010; 97 (3): e488–494.
10. Aggarwal A., Harrison M., Glynne-Jones R., Sinha-ray R., Cooper D., Hoskin P.J. Combination External Beam Radiotherapy and Intraluminal Brachytherapy for Non-radical Treatment of Oesophageal Carcinoma in Patients not Suitable for Surgery or Chemoradiation. *Clinical Oncology*. 2015; 27: 56–64.
11. Kachnic L.A., Winter K., Wasserman T., Kelsen D., Ginsberg R., Pisansky T.M., Martenson J., Komaki R., Okawara G., Rosenthal S.A. Longitudinal quality-of-life analysis of RTOG 94-05(int 0123): a phase III trial of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2011; 4 (2): 45–52.

Received 10.01.17
Accepted 1.02.17

ABOUT THE AUTHORS

- Lozhkov Alexey A.**, MD, radiation therapist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, (Chelyabinsk, Russia). E-mail: al615@mai.ru. SPIN-code: 5652-3448.
- Vazhenin Andrey V.**, MD, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Physician, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; Head of the Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, (Chelyabinsk, Russia). E-mail: onco74@chelonco.ru. SPIN-code: 1350-9411.
- Sharabura Tatiana M.**, MD, PhD, Head of Radiation Therapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; Lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: tatyana1612@yandex.ru.
- Kulaev Konstantin I.**, MD, Head of Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).
- Zuikov Konstantin S.**, MD, Physician-endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).
- Yusupov Ildar M.**, MD, Physician-endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).
- Mozerova Ekaterina Ya.**, MD, PhD, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; Lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia).
- Davydova Olga N.**, MD, Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).
- Pimenova Marina M.**, MD, Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).
- Syroleva Ksenia N.**, MD, Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).
- Maximovskaya Alyena Yu.**, Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests